

多様な機能性を指向した有機ゲル化剤の合成とそれらの特性に関する研究

著者	焼谷 大輔
その他のタイトル	Studies on the synthesis and properties of organogelators having various functions
学位授与年度	平成29年度
学位授与番号	17104甲工第454号
URL	http://hdl.handle.net/10228/00007002

学位論文

多様な機能性を指向した有機ゲル化剤の
合成とそれらの特性に関する研究

九州工業大学工学府
工学専攻
構造有機化学研究室

焼谷 大輔

目次

第 1 章 緒言

1-1	ゲルの定義	1
1-2	ゲルの分類と定義	1
1-3	ゲル形成のメカニズム	2
1-4	低分子ゲル化剤の研究	3
1-5	本研究内容	4
	参考文献	5

第 2 章 Eu 錯体を基盤とした赤色発光ゲルの合成と特性

2-1	序論	7
2-2	アミド部位を有する Eu 錯体の合成と特性	11
2-3	ウレア部位を有する Eu 錯体の合成と特性	32
2-4	グルタミン酸部位を有する Eu 錯体の合成と特性	52
2-5	結論	79
	参考文献	80

第 3 章 フェロセン部位を有する酸化還元応答型ゲル化剤の合成と評価

3-1	序論	81
3-2	フェロセン部位を有する酸化還元応答型ゲル化剤の合成	82
3-3	結論	96
	参考文献	97

第 4 章 クマリン部位を有するゲル化剤の合成と特性評価

4-1	序論	98
4-2	Glu-coumarin 誘導体の合成と評価	99
4-3	Glu-Val-coumarin 誘導体の合成と評価	120
4-4	結論	133
	参考文献	134

第5章	1,2,3-トリアゾール部位を導入したゲル化剤の合成および 機能評価	
5-1	序論	135
5-2	Glu-triazole 誘導体の合成と評価	137
5-3	Glu-Val-triazole 誘導体の合成と評価	141
5-4	結論	155
	参考文献	156
第6章	総括	158
	謝辞	160

第1章 緒言

1-1 ゲルの定義^{1) 2) 3)}

ゲルとは「あらゆる溶媒に不溶の 3 次元網目構造を持つ高分子およびその膨潤体」と定義され、線状または分岐高分子を溶媒中に入れると次第に溶媒を吸収して膨潤し、ついには個々の高分子が完全に溶媒中に分散した溶解状態に達するのに対し、3 次元網目構造をもつ架橋高分子では溶媒との相互作用によってある程度膨潤するが、架橋構造のため有限の膨潤性を示す。さらに、多量の溶媒を吸収したゲルは固体と液体の中間の物質状態であり、その化学組成や種々の要因によって粘性のある液体からかなり固い固体まで様々な形態をとることが知られている。溶液系のゾルがゲルになることをゲル化といい、線状高分子が橋架け反応で分子量が無限大の大きさに達した点をゲル化点と定義される。ゲル化における架橋反応は必ずしも化学反応である必要はなく、異なる鎖の特定の単位間の水素結合などの 2 次結合力でも可能である。

ゲルの物性や特性に関しては、1940 年代に P.J.Flory によって理論体系化が進められ、1970 年代には田中らによって網目の共同拡散理論、体積相転移の体系化とともに、高吸水性樹脂やスマートゲル、高強力ゲルなどの今日までに多様な技術革新をもたらしている。

ゲルは典型的なソフトマテリアルの一種であり、身の回りにも化粧品や食品、ソフトコンタクトレンズなど幅広く存在している。このようなゲルが多く用いられている背景として、流動性が適度に調節されているためこぼれないことや塗布が容易にできるといった扱いやすさ、多量の水を吸収・保持できる保水性、また、有効成分を一定期間ゲルに閉じ込めることで香りや薬効成分をゆっくりと放出する貯蔵性や徐放性が挙げられる。

1-2 ゲルの分類と種類^{1) 2)}

先に述べたとおり、ゲルとはあらゆる溶媒に不溶の 3 次元網目構造を持つ高分子およびその膨潤体と定義され、その網目構造を膨潤させている溶媒が水であるか有機物質であるによって大きくヒドロゲルかオルガノゲルに大別される。そのほかにも、固相-液相、固相-気相間などゲルを構成する相と溶媒、天然高分子や合成高分子などの構成高分子、クーロン力や共有結合などの網目の形成駆動力、ミクロゲルやマクロゲルといったサイズによって細分化される。(Table 1) また、架橋方式によってゲル进行分类すると 2 つに大別でき、化学結合によって架橋点を形成する化学ゲルと水素結合などの分子間相互作用や高分子鎖の物理的な絡み合いによって架橋を形成する物理ゲルがある。

Table.1 Classification of gels

Constituent phase and solvent	Solid-liquid phase	Hydrogel Organogel Lipogel Alcogel	Water Organic solvents Oily solvents Alcohol
	Solid-gas phase	Xerogel Aerogel	Air
	Solid-solid phase	Polymer gel Gel rubber	Polymer
Constituent polymer	Natural gel	Protein gel, Polysaccharide gel	
	Synthetic gel	Organic polymer gel, Inorganic gel	
	Hybrid gel	Polysaccharides and synthetic polymers	
Formation of network	Covalent bond		
	Intermolecular bond	Coulomb force Hydrogen bond Coordinate bond	
Size	Micro gel	Intramolecular bridging structure	
	Macro gel	Intermolecular bridging structure	

1-3 ゲル形成のメカニズム

ゲルの形成メカニズムは一般にゲル化剤分子が水素結合⁴⁾、芳香環の π - π 相互作用⁵⁾、分子間力⁶⁾によって分子集合体を形成し、分子ファイバーに成長、それらが3次元的にネットワークを構築しそこに溶媒分子が取り込まれることで流動性を失い固体状になったものを指す(Fig.1)。

近年では、ゲルが機能材料の一つとして、刺激応答⁷⁾や分子認識⁸⁾、分離機能ゲル⁹⁾の開発や、人工関節¹⁰⁾などの生体材料、さらにバイオセンサ¹¹⁾、再生医療応用¹²⁾などの研究がなされている。具体例として、吸水性樹脂¹³⁾やイオン液体を溶媒として用いたゲル¹⁴⁾、刺激応答特性を利用した液晶ゲル¹⁵⁾や構造発色ゲル¹⁶⁾、さらに超分子ヒドロゲル¹⁷⁾が研究されている。

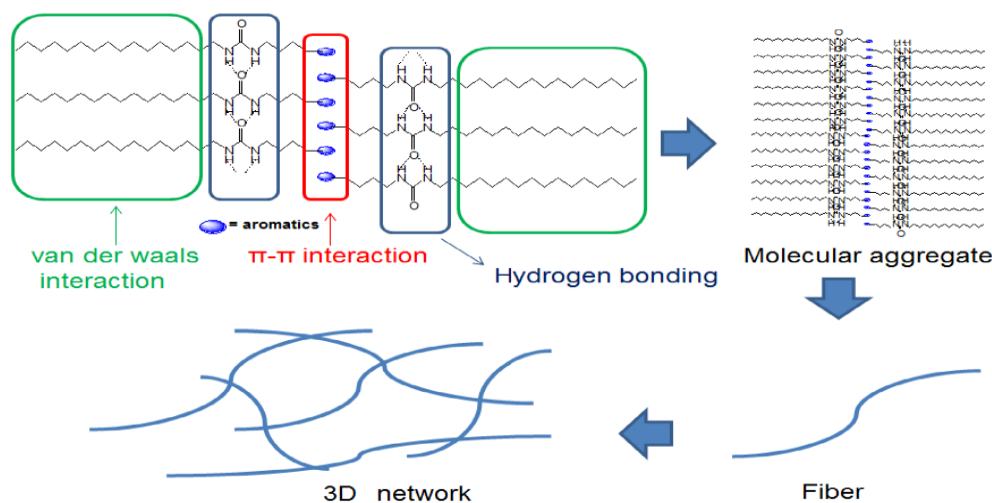


Fig.1 Gelation mechanism

1-4 低分子ゲル化剤の研究

最近では材料科学の観点から低分子ゲル化剤(LMWGs)に関する研究が盛んに行われている。高分子ゲルとは異なり、低分子ゲルや超分子ゲルは種々の溶媒に容易に可溶である点や、熱などの外部刺激によってゾル-ゲル相転移を惹き起こす物理ゲルであることが多い。さらにこれらは種々の機能性官能基を容易に導入することが可能である点が挙げられる。Fig.2 に示したようなセンシング機能を有するゲル 18a)、外部刺激応答性を有するゲル 18b)、蛍光性ゲル 18c)や金属錯体を基盤としたゲル 18d)について研究が進められている。LMWGs の分子設計に多用される構造は Fig.3 のように分子間で水素結合を容易に形成できるアミド基やウレア基、アルコール部位やカルボン酸、アミン類が挙げられ、さらに分子間力によって分子集合を容易にでき、溶媒への溶解性の観点から長鎖のアルキル鎖やコレステロール骨格が用いられる。

Low Weight Molecular Gelators

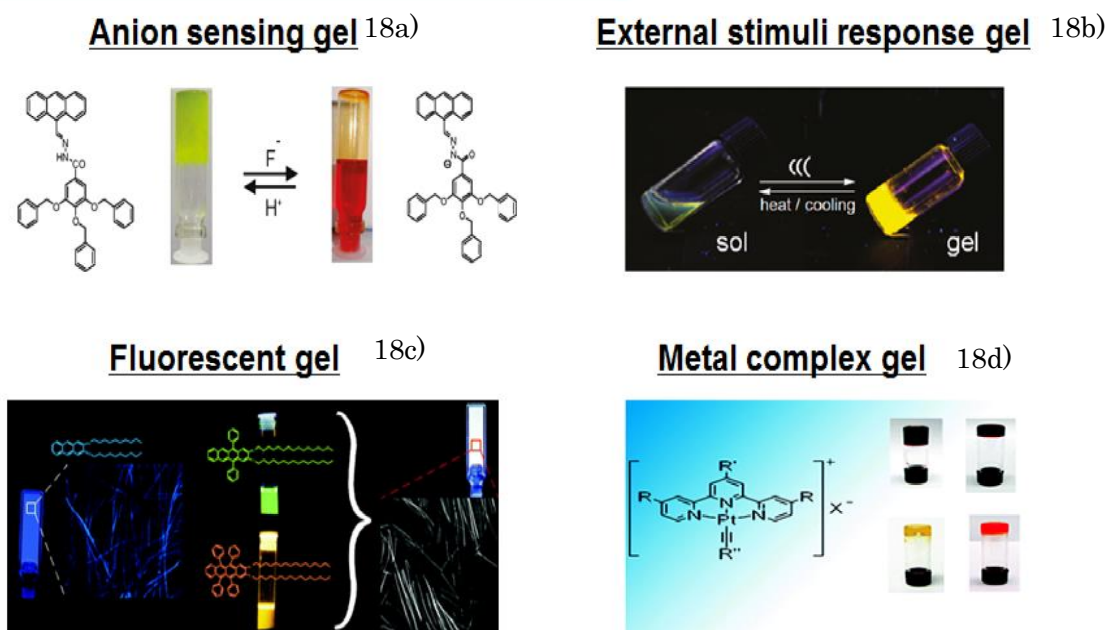


Fig.2 Examples of LMWGs¹⁸⁾

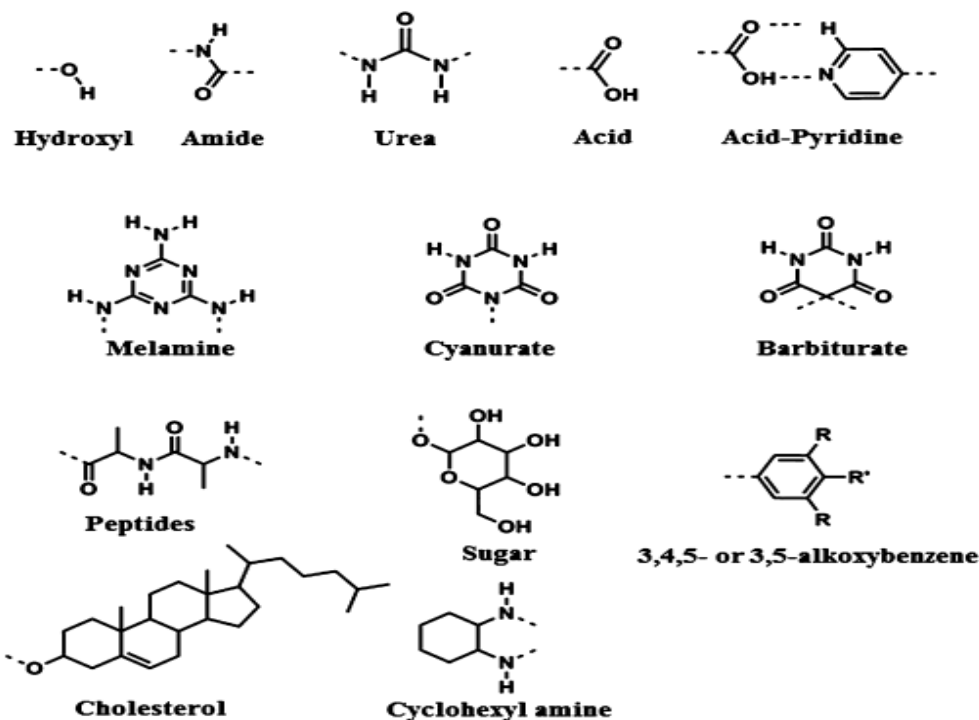


Fig.3 Structural requirement for the design of gelators¹⁹⁾

1-5 本研究内容

そこで本研究では、「多様な機能を有するゲル化剤の合成」という題目で種々の有機ゲル化剤の合成と物性評価についての検討を行った。ゲル化剤分子の設計にあたり Fig.3 に示したような水素結合部位を有しており、さらに長鎖のアルキル鎖の導入が可能である点を考慮してアミド基、ウレア基、グルタミン酸アミドを基本骨格として採用した。

本論文は 6 章から構成されている。第 1 章は緒言であり、本研究の背景および目的について述べた。第 2 章ではユーロピウム錯体を基盤とした赤色発光型ゲルの合成と特性について述べた。第 3 章ではフェロセン部位を含む酸化還元により、ゾル-ゲル状態を制御可能な外部刺激応答型ゲルについて述べた。第 4 章では、クマリン骨格を基盤とし、置換位置の異なるクマリン誘導体の合成を行い、それらのゲル化能の差異について評価を行った。第 5 章では 1,2,3-トリアゾール骨格を用い、特定の金属イオン添加によりゲル崩壊を惹き起こす金属イオンセンシング型のゲル化剤の合成について述べた。第 6 章は本論文の総括である。

参考文献

- 1) 高分子学会, 高分子辞書編集委員会, 新版高分子辞典, 朝倉書店, (1988)
- 2) 荻野一善 長田義仁 伏見隆夫 山内愛造, ゲル—ソフトマテリアルの基礎と応用, 産業図書(2002)
- 3) 吉田亮, 高分子ゲル, 共立出版(2010)
- 4) a) Frkanee L, _Zinc M. *Chem Commun.* **2010**, *46*, 522
- b) Wang T, Jiang J, Liu Y, Li Z, Liu M., *Langmuir.* **2010**, *26*, 18694.
- c) Adams DJ, Mullen LM, Berta M, Chen L, Frith WJ. *Soft Matter.*, **2010**, *6*, 1971
- d) Castelletto V, Cheng G, Greenland BW, Hamley IW., *Langmuir.*, **2011**, *27*, 2980.
- e) Lortie F, Boileau S, Bouteiller L., *Chem Eur J.*, **2003**, *9*, 3008
- f) Zweep N, Hopkinson A, Meetsma A, Browne WR, Feringa BL, van Esch JH., *Langmuir.*, **2009**, *25*, 8802.
- 5) a) Shu T, Wu J, Lu M, *et al.*, *J Mater Chem.*, **2008**, *18*, 886
- b) Yan N, He G, Zhang H, Ding L, Fang Y., *Langmuir.*, **2010**, *26*, 5909.
- c) Olieve AGL, Raffy G, Allouchi H, L_eger J-M, Guerzo AD, Desvergne J-P. *Langmuir.*, **2009**, *25*, 8606;
- d) Duan P, Liu M., *Langmuir.*, **2009**, *25*, 8706.
- e) Bhuniya S, Kim BH., *Chem Commun.*, **2006**, 1842
- f) Miyamoto K, Jintoku H, Sawada T, Takafuji M, Sagawa T, Ihara H. *TetrahedronLett.*, **2011**, *52*, 4030.
- g) Sugiyasu K, Fujita N, Shinkai S. *Angew Chem Int Ed.*, **2004**, *43*, 1229
- h) Seki T, Asano A, Seki S. *et al. Chem Eur J.*, **2011**, *17*, 3598.
- 6) a) Shihu Jiao, Jian Men, Chuyan Ao, Junji Huo, Xiaoyan Ma, Guowei Gao, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 5185-5189
- b) Li-Zhu Wu *et al.*, *Langmuir*, **2013**, *29*, 2843-2848
- c) Yaodong Huang *et al.*, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 3221-3230
- d) Yabing He, Zheng Bian, Chuaqing Kang, Yanqin Cheng, Lianxun Gao, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 3553-3563
- 7) a) H.Komatsu, S.Matsumoto, S.Tamaru, K.Kaneko, M.Ikeda, I.Hamachi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (15), 5580–5585
- b) S.Matsumoto *et al.*, *Chem. A Eur. J.*, **2008**, *14*, 3977-3986
- 8) a) Sangeetha, N. M.; Maitra, U., *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 821-836
- b) King, K. N.; McNeil, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3511–3513

- c) Chen, J.; McNeil, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16496–16497
- 9) Xuehong Lu et al., *Langmuir*, **2013**, *29*, 1238-1244
- 10) Nonoyama, T.; Wada, S.; Kiyama, R.; Kitamura, N.; Mredha, Md.T. I. M.; Zhang, X.; Kurokawa, T.; Nakajima, T.; Takagi, Y.; Yasuda, K.; Gong, J. *P. Adv. Mater.* **2016**, *28*, 6740-6745
- 11) Updike, S. J.; Hicks, G. P. , *Nature*, **1967**, *214*, 986-988.
- 12) a) J.P.Gong, Y.Katsuyama, T.Kurokawa, Y.Osada, *Adv. Mater.*, **2003**, *15*, 1155
b) H.RBrown, *Mocromolecules*, **2007**, *40*, 3815
c) R.A.Stile, K.E.Healy, *Biomacromolecules*, **2001**, *2*, 185
- 13) Kabiri, K., *European Polymer Journal*, **2003**, *39* (7), 1341–1348
- 14) a) N.V.Plechko, K.R.Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 123
b) M.A.B.H.Susan, T.Kaneko, A.Noda, M.Watanabe, *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, *127*, 4976
c) M.Mezger et al., *Science*, **2008**, *322*, 424
d) J.D.Holbrey et al., *Chem. Commun.*, **2003**, 476
- 15) a) K.Urayama, *Macromolecules*, **2007**, *40*, 2277
b) A.Matsuyama, T.Kato, *J.Chem.Phys.*, **2001**, *114*, 3817
c) R.Kishi, Y.Suzuki, H.Ichijo, O.Hirasa, *Chem.Lett.*, **1994**, 2257
- 16) Y.Takeoka, M.Watanabe, *Adv.Mater.*, **2003**, *15*, 199
- 17) a) L.A.Estroff, A.D.Hamilton, *Chem.Rev.*, **2004**, *104*, 1201
b) S.Kiyonaka, K.Sada, I.Yoshimura, S.Shinkai, N.Kato, I.Hamachi, *Nat.Mater.*, **2004**, *3*, 58
c) K.Hanabusa et al., *Chem. Commun.*, **2002**, 884
d) S.Toledano, R.J.Williams, V.Jayawarna, R.V.Ulijn, *J.Am.Chem.Soc.*, **2006**, *128*, 1070
- 18) a) E.Prasad et al. *Org.Lett.*, **2011**, *13*, 3714-3717
b) T.Naota et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16054–16061
c) A.D.Guerzo et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 316-325
d) Vivian Wing-Wah Yam et al., *Langmuir*, **2009**, *25*, 8685–8695
- 19) Sukumaran Santhosh Babu, Vakayil K. Praveen, Ayyappanpillai Ajayaghosh, *Chem.Rev.*, **2014**, *114*, 1975

第2章 Eu 錯体を基盤とした赤色発光ゲルの合成と特性

2-1 序論¹⁾

希土類元素とは、第3族に属するスカンジウム(Sc)、イットリウム(Y)とその下の周期のランタン(La)、セリウム(Ce)、プラセオジウム(Pr)、ネオジウム(Nd)、プロメチウム(Pm)、サマリウム(Sm)、ユーロピウム(Eu)、ガドリニウム(Gd)、テルビウム(Tb)、ジスプロシウム(Dy)、ホルミウム(Ho)、エルビウム(Er)、ツリウム(Tm)、イッテルビウム(Yb)、ルテチウム(Lu)の17元素のことを指す。

		Group																								
		I	II																	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Period	1	1 H																								2 He
	2	3 Li	4 Be																	5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
	3	11 Na	12 Mg																	13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
	4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr							
	5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe							
	6	55 Cs	56 Ba	*	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn							
	7	87 Fr	88 Ra	**	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo							
	8	119 Uun																								
				* Lanthanides																						
			57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu									
			** Actinides																							
			89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr									

Fig.1 周期表における希土類元素

希土類元素は内殻の4f電子が詰まっていく遷移金属元素であるが、その特殊性として4f軌道が幾何学的に最外殻ではない。最外殻とはその原子が持っている電子の詰まった軌道のうち最もエネルギーが高い軌道であり、幾何学的に軌道半径が大きい軌道であるがf軌道はそうではない。LaおよびCeでは主量子数が4の4f軌道に電子が充填される前に4f軌道より外側にある主量子数5や6の5d軌道、6s軌道に電子が入っている。このような電子の充填過程に逆転が起こるのは、4f軌道の軌道半径は5d軌道や6s軌道より小さいのにエネルギーが5s軌道や5p軌道よりも高いためである。4f軌道は5s、5p、5d、6s軌道などより内側にあるため結合に関与する割合が低く外部の環境の影響を受けにくい。これらの電子構造に基づく希土類元素の一般的特徴は下記の3つが挙げられる。

- (1)通常 3+の酸化状態が安定である。特に水溶液中では 3+の化合物が通常安定である。元素によっては Eu や Yb などの 2+や Ce や Tb などの 4+酸化状態が存在するが、これらは 3+の状態ほど安定ではない。
- (2)4f 電子は内側にあるため結合への関与は少ない。したがって錯体における配位子(ligand)と金属イオンとの結合はイオン性が強く配位子は比較的容易に置換反応を受ける。また、同一の分子式を持つ希土類化合物間では、その性質は中心金属イオンの差が強く反映される。
- (3)Ln³⁺の 4f 軌道はエネルギー的には最も高いにもかかわらず 5s²軌道や 5p⁶軌道により遮蔽されており、直接配位子との結合に関与する割合が低い。したがって、希土類イオンに基づく分光的性質や磁氣的性質が配位子や外部の環境によりあまり影響されない。

また、希土類蛍光性錯体を蛍光特性から分類すると、3つのグループに大別される。強蛍光性グループ(Sm³⁺,Eu³⁺,Tb³⁺,Dy³⁺の錯体)は、中心金属のイオンの励起エネルギー準位は、配位子の励起三重項(T1)準位より少し低い位置にあり、T1からのエネルギー移動を受けることができる。また、これらのイオンでは励起準位と基底準位のエネルギー差が大きいため非放射遷移が起こりにくく、蛍光の量子収量が高い。弱蛍光性グループ(Ce³⁺,Pr³⁺,Nd³⁺,Pm³⁺,Er³⁺,Tm³⁺,Yb³⁺の錯体)では、中心金属イオンは励起準位と基底準位の差がかなり小さいため、非放射遷移の割合が大きく、蛍光の量子収率は低い。Nd³⁺,Er³⁺,Yb³⁺に関しては、近赤外領域に発光を持つ錯体が報告されている。通常、Sm³⁺,Eu³⁺,Tb³⁺およびDy³⁺の水溶液は、普通の蛍光光度計では検出できないほどの弱い蛍光しか発しない。これらのイオンは、適当な配位子と錯体を形成すると近紫外領域の光を吸収して、励起され、非常に強い蛍光を発するようになる。これは、錯体が配位子から中心金属イオンへのエネルギー移動に基づいた蛍光発光を示すためである。La³⁺,Gd³⁺,Lu³⁺の錯体は蛍光を発しない(非蛍光グループ)。

このような希土類蛍光錯体は、普通の有機蛍光色素化合物(フルオレセインや普通のローダミン B など)と違い、次の 4 つの特徴を持つ。

- (1)蛍光寿命が長い(ユーロピウム蛍光錯体は普通の有機蛍光色素と比べ 10⁵ 倍(数百マイクロ秒以上)もの長い蛍光寿命を持つ)。
- (2)ストークスシフト(Stokes shift)が非常に大きい(250nm 以上であるのが普通である。このため有機蛍光色素に見られるような濃度消光(自己消光)をほとんど受けず、さらに蛍光測定をする際に励起光に由来する散乱光の影響を受けにくい)。
- (3)蛍光発光ピークの半値幅が約 10-20 nm であり、非常にシャープである。

(4)発光波長が配位子の構造にほとんど影響を受けない(励起と発光が錯体の異なる部分によって行われているため、中心金属イオンにのみ依存した発光スペクトルを示す)。

また、発光を有する化合物においては、有機化合物で発光を行わせようとすると、化合物自身の安定性が低くなる為困難であるが、III 価ランタノイド錯体群はその中心金属の価数から酸化に耐え、配位子の電子密度を低下させていることから通常発光有機物に比べ、安定であることがわかっている。このような希土類蛍光性錯体のうち、ユーロピウム錯体²⁾について例を示す。

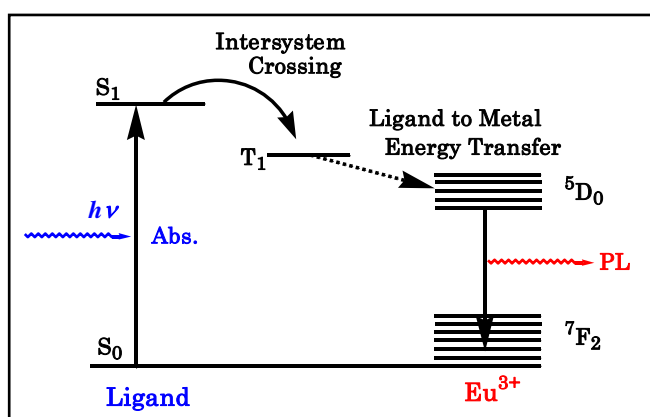


Fig.2 Eu錯体のエネルギー準位図

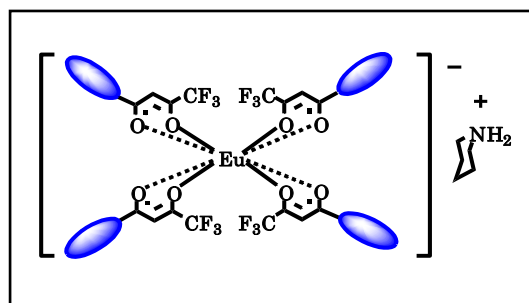


Fig.3 Eu錯体の例

ユーロピウム錯体の蛍光挙動変化について、Fig.2 において配位子側で基底状態 S_0 から励起されたエネルギーが配位子の励起一重項 S_1 からエネルギー的により安定である配位子の励起三重項 T_1 へと系間交差し、続いて配位子-ユーロピウム間でエネルギー移動を起こし、Eu 4f 電子が励起五重項 D_0 から基底状態の七重項 F_2 へと遷移する際、蛍光を発するというものである。また、希土類蛍光錯体の希土類イオンに配位している β -ジケトン等の配位子が、溶媒分子等へのエネルギーの移動による失活過程を抑制し、強い蛍光発光が得られる。したがって、強い蛍光を持つ錯体を得るための配位子としては、その吸光度が高く、励起三重項状態のエネルギーレベルが希土類イオンの最低励起エネルギーレベル励起五重項 D_0 準位より高く、エネルギー移動が効率よく起こることが必要となる。さらに、配位子の励起一重項状態から三重項状態への項間交差の効率も錯体の蛍光強度に大きな影響を与える。例えば、 β -ジケトナト配位子の吸収極大波長の変化に関わらず、ユーロピウムの蛍光は常に約 615nm に観測される。しかし、吸収極大波長がある一定の値を超えると、その錯体は全く蛍光を発しなくなる。これは、吸収極大波長は励起一重項のエネルギーレベルに関係し、励起三重項

のエネルギーレベルを直接的に表す値ではないが、一定の相関性が存在するため、この傾向は励起三重項状態のエネルギーレベルが希土類イオンの最低励起エネルギーレベル励起五重項 D_0 準位へ遷移するのに十分高くなり、エネルギー移動が起こらなくなったためと説明される。

そこで本章では、下図に示したようなユーロピウムを用いた赤色発光型新規ゲル化剤の合成とその機能評価について述べる。Eu 錯体の基本骨格として、 β -ジケトナト配位子を採用し、また、ゲル化を引き起こす部位として、長鎖アルキル鎖および水素結合部位であるアミド基やウレア基を導入した。

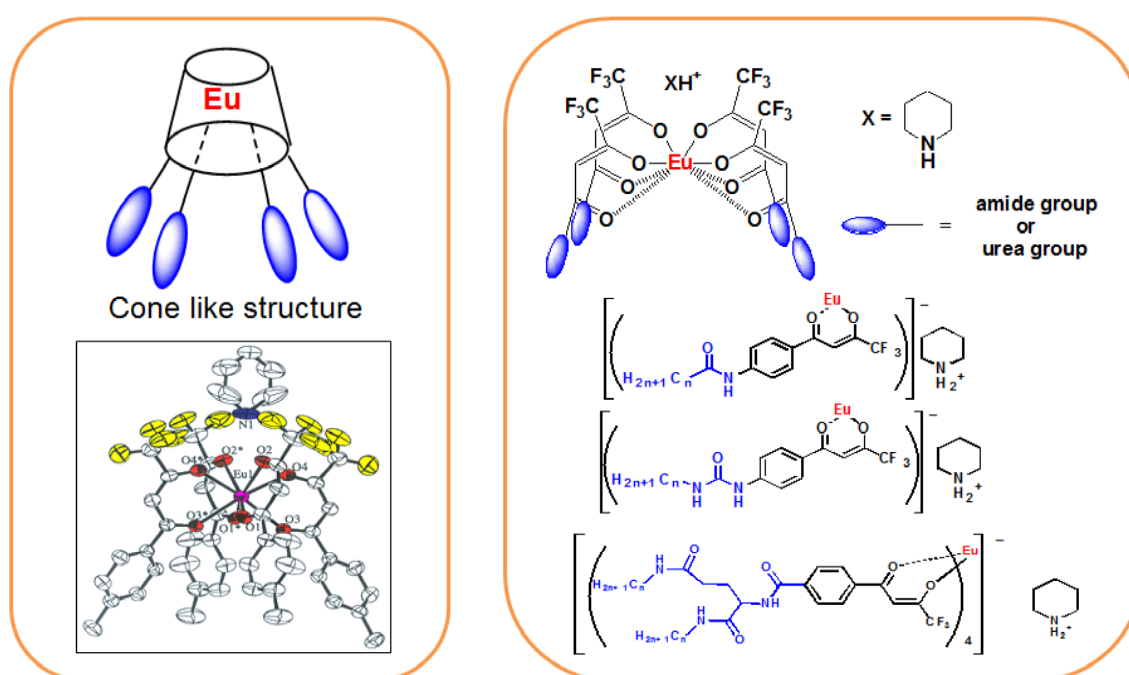
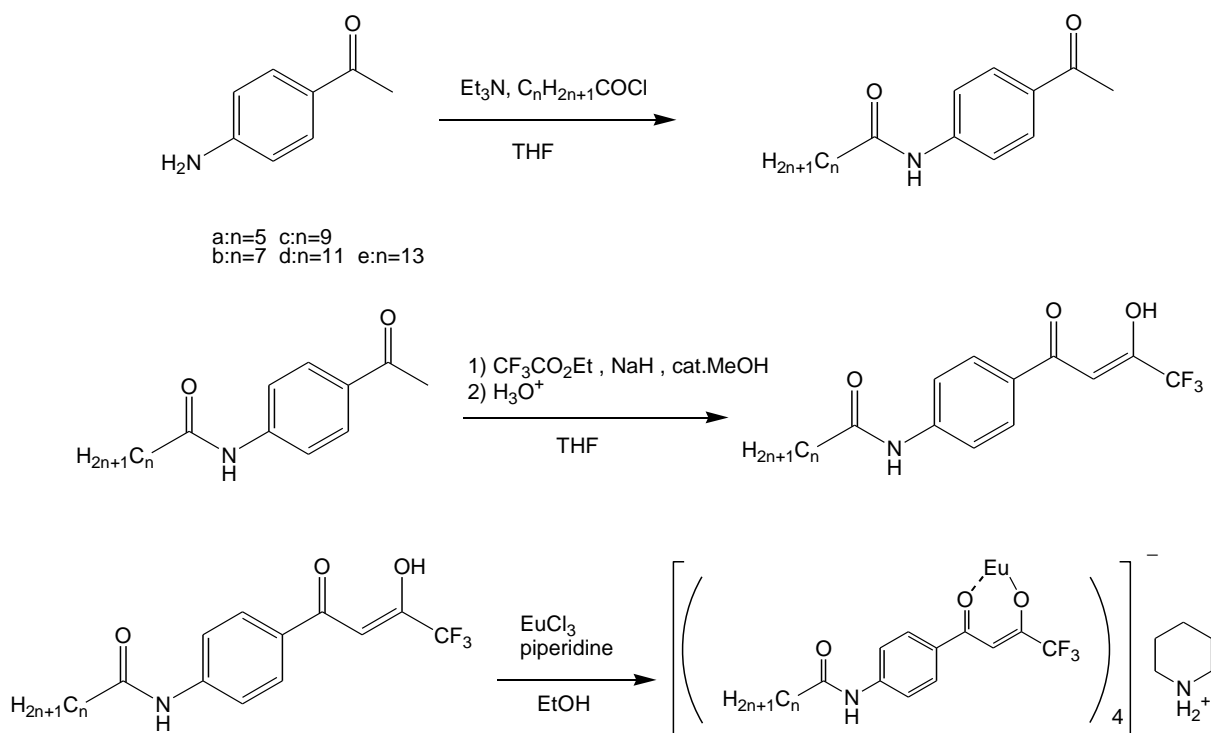


Fig. 4 種々の水素結合部位を有する Eu 錯体群

2-2 アミド部位を有する Eu 錯体の合成と特性

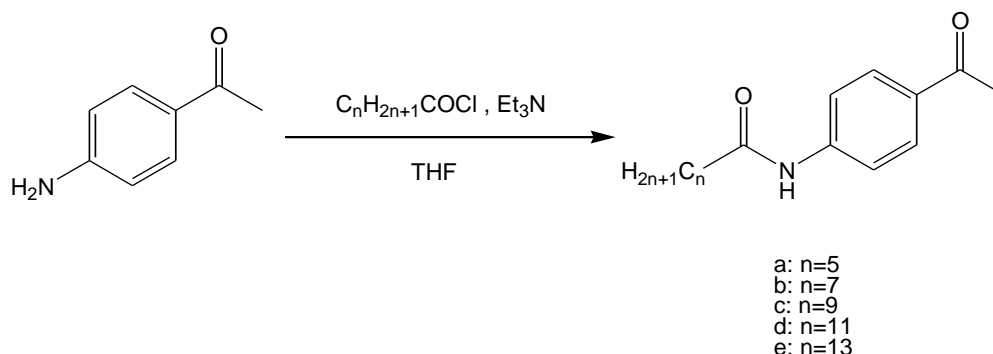
以下に合成スキームを示す。



Scheme 2-1

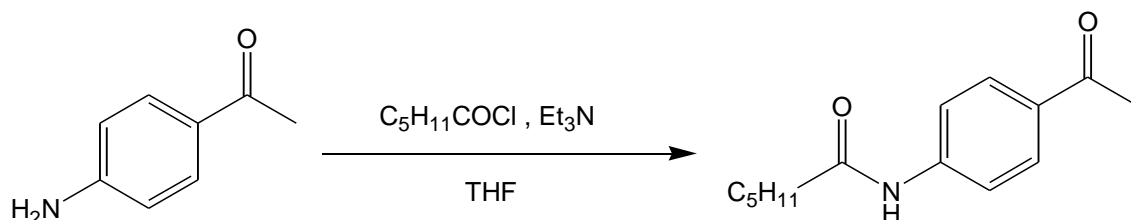
アミド基を有するユーロピウム錯体の合成は上に示した **Scheme 2-1** に従って 3 工程で合成を行った。最初に **4-aminoacetophenone** を出発原料としてアミド基を有するアセトフェノン誘導体の合成を行い、次のステップで **Claisen 縮合** により β -ジケトン体(配位子)の合成を行い、 β -ジケトン体(配位子)を塩化ユーロピウムを用いて錯化することで錯体の合成を行った。

2-2-1 アミド基を有するアセトフェノン誘導体の合成



塩化アルカノイルと *p*-アミノアセトフェノンを反応させ上に示した **Scheme** のようにアミドの合成を行った。反応は *p*-アミノアセトフェノンとトリエチルアミンの **THF** 溶液に塩化アルカノイルを加えることでアミドの合成を行った。反応に用いた **THF** は、水が存在すると塩化アルカノイルが加水分解するため蒸留したものを用いた。さらに、トリエチルアミンを系中に存在させるのは、塩化アルカノイルとアミンが反応する際に発生する塩化水素を捕捉するためである。この反応で生じたトリエチルアミン塩酸塩は水による洗浄で容易に除去が可能である。

(1) N-(4-acetylphenyl)hexanamide の合成

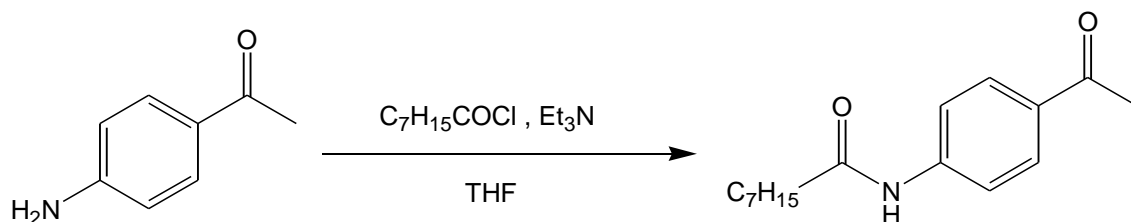


p-aminoacetophenone 3.30g (24.4mmol) と、Et₃N 3.4ml (24.4mmol) を THF に溶解し、その溶液に THF に溶解した hexanoylchloride を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで洗浄し白色固体を得た。

収量 4.36g (18.7mmol) 収率 72.5%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.92(3H,t,-CH₃), 1.36(4H,m,-CH₂), 1.75(2H,quin,-CH₂)
2.39(2H,t,-CO-CH₂), 2.58(2H,s,-CO-CH₃)
7.37(H,s,-NH), 7.62(2H,d,Ar-H), 7.93(2H,d,Ar-H)

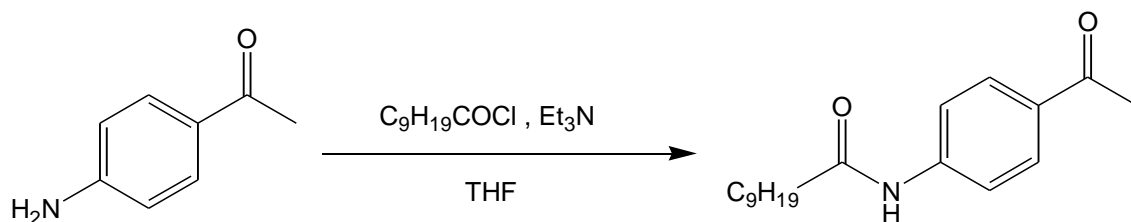
(2) N-(4-acetylphenyl)octanamide の合成



p-aminoacetophenone 1.50g (11.1mmol) と、Et₃N 1.6ml (11.1mmol) を THF に溶解し、その溶液に THF に溶解した octanoylchloride を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで洗浄し白色固体を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(3H,t,-CH₃), 1.29(8H,m,-CH₂), 1.74(2H,quin,-CH₂)
2.37(2H,t,-CO-CH₂), 2.58(2H,s,-CO-CH₃)
7.61(2H,d,Ar-H), 7.93(2H,d,Ar-H)

(3) N-(4-acetylphenyl)decanamide の合成

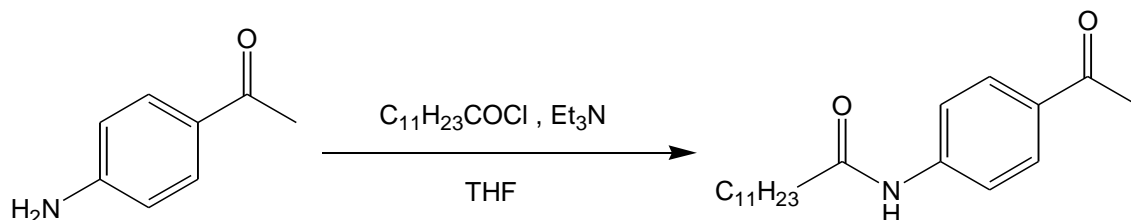


p-aminoacetophenone 1.17g (8.66mmol) と、Et₃N 0.9ml (8.66mmol) を THF に溶解し、その溶液に THF に溶解した decanoylchloride を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで洗浄し白色固体を得た。

収量 : 1.97g (6.82mmol) 収率 : 78.8%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(3H,t,-CH₃), 1.27(12H,m,-CH₂), 1.74(2H,quin,-CH₂)
2.39(2H,t,CO-CH₂), 2.58(2H,s,CO-CH₃),
7.62-7.64(2H,d,Ar-H), 7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

(4) N-(4-acetylphenyl)dodecanamide の合成

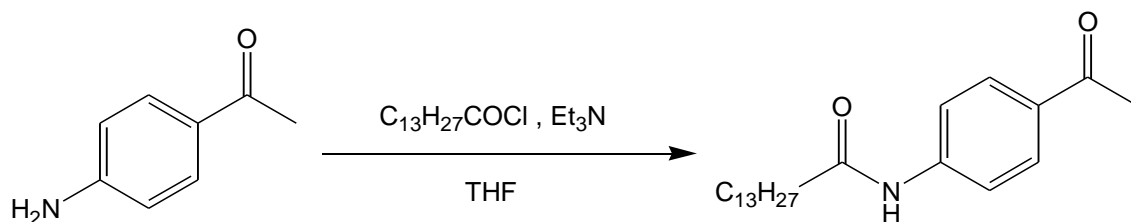


p-aminoacetophenone 1.20g (8.88mmol) と、Et₃N 1.3ml (8.88mmol) を THF に溶解し、その溶液に THF に溶解した dodecanoylchloride を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで洗浄し白色固体を得た。

収量 2.05g (6.46mmol) 収率 72.7%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(3H,t,-CH₃), 1.26(16H,m,-CH₂), 1.75(2H,quin,-CH₂)
2.38(2H,t,-CO-CH₂), 2.58(2H,s,-CO-CH₃)
7.61(2H,d,Ar-H), 7.94(2H,d,Ar-H)

(5) N-(4-acetylphenyl)tetradecanamide の合成

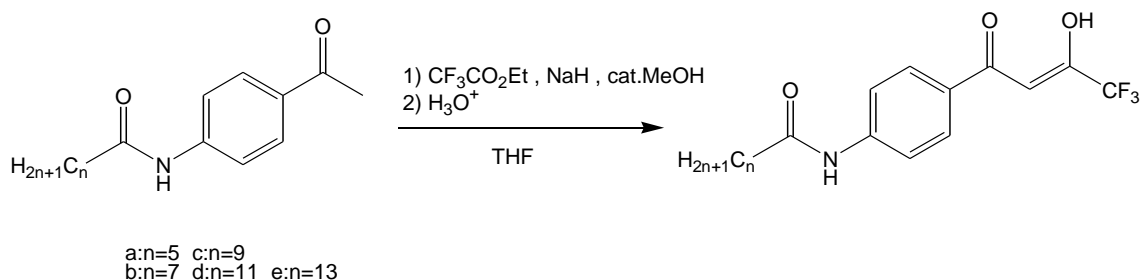


p-aminoacetophenone 1.20g (8.88mmol) と、Et₃N 1.3ml (8.88mmol) を THF に溶解し、その溶液に THF に溶解した dodecanoylchloride を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、ヘキサンで洗浄し白色固体を得た。

収量 : 2.50g (7.24mmol) 収率 : 88.9%

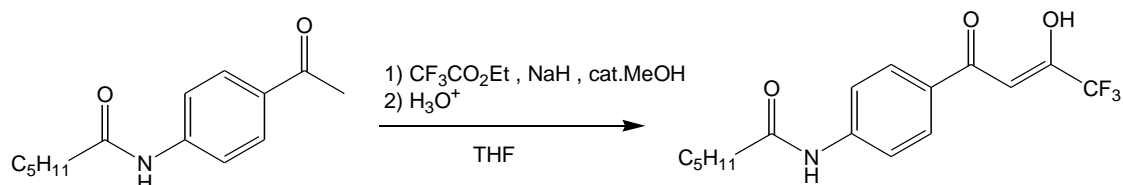
¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(3H,t,-CH₃), 1.26(20H,m,-CH₂), 1.74(2H,quin,-CH₂)
 2.39(2H,t,CO-CH₂),2.58(3H,s,CO-CH₃)
 7.68-7.70(2H,d,Ar-H) ,7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

2-2-2 アミド基を有する β-ジケトン体(配位子)の合成



合成したアミドとトリフルオロ酢酸エチルを反応させ上に示した **Scheme** のように **Claisen** 縮合で β-ジケトン体 (配位子) の合成を行った。反応は過剰量の水素化ナトリウムの **THF** 懸濁溶液に触媒量のメタノールを加え、続いてアミドの **THF** 溶液、トリフルオロ酢酸エチルを加え反応を行った。反応停止の際には、過剰量の水素化ナトリウムを水で失活し 10%塩酸で系中を酸性にして β-ジケトン体 (配位子) の合成を行った。水素化ナトリウムは油性のものを用いたため、あらかじめヘキサンで脱脂を行った。また、蒸留 **THF** と触媒量のメタノールを用いることで反応速度の向上がみられることがわかった。トリフルオロ酢酸エチルを加える際には、一度に加えると発熱のため突沸する可能性があるため少量ずつ加えるようにした。同様に、過剰量の水素化ナトリウムを水で失活する際にも発熱をとまなうので、氷浴下で失活を行った。分液の際には金属イオンとの錯化を防ぐため、水道水ではなく蒸留水を用いた。

(1) N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)hexanamide の合成

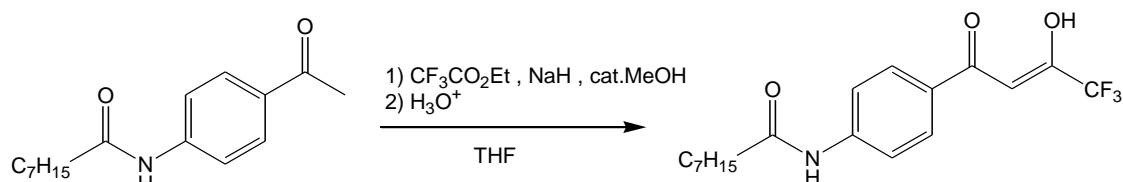


Ar 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF100ml、メタノール 0.4ml を加えた後、アミド体を 3.0g(12.9mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 1.5ml(12.6mmol) を入れ、2 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して薄黄色固体を得た。

収量 4.86g (20.8mmol) 収率 85.2%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.92(3\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_3)$, $1.37(4\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$,
 $1.75(2\text{H}, \text{quin}, -\text{CH}_2)$, $2.41(2\text{H}, \text{t}, -\text{CO}-\text{CH}_2)$
 $6.53(1\text{H}, \text{s}, \alpha\text{-H})$, $7.33(1\text{H}, \text{s}, \text{CO}-\text{NH})$
 $7.68\text{--}7.70(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar-H})$, $7.93\text{--}7.95(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar-H})$

(2) N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)octanamide の合成

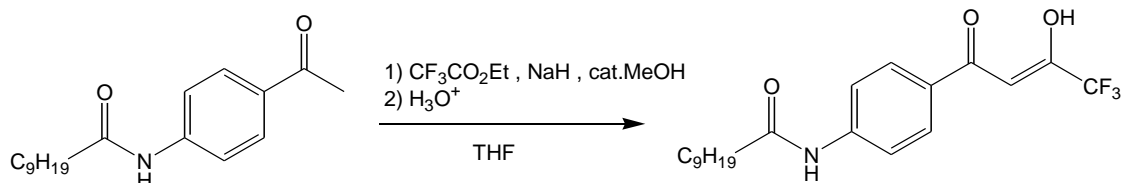


Ar 気流下、NaH 2.0g をヘキサンで脱脂した。そこに THF とメタノール 0.5ml を加えた後、アミド体を 2.0g(7.65mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 2ml(16.8mmol) を入れ、3 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 2.40g (6.72mmol) 収率 87.8%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.89(3\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_3)$, $1.30(8\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$, $1.73(2\text{H}, \text{quin}, -\text{CH}_2)$
 $2.40(2\text{H}, \text{t}, \text{CO}-\text{CH}_2)$, $6.53(1\text{H}, \text{s}, \alpha\text{-H})$, $7.68\text{--}7.70(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar-H})$
 $7.93\text{--}7.95(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar-H})$

(3) N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)decanamide の合成

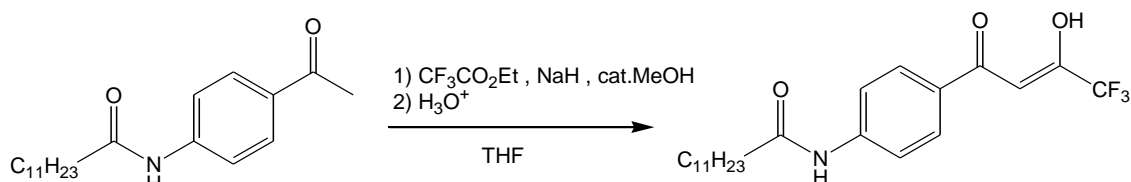


Ar 気流下、NaH 0.8g(33.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と無水メタノールを 0.4ml を加えた後、アミド体 1.97g(6.82mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 1.5ml(12.6mmol) を入れ、2 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%塩酸水溶液を用いて酸性にし塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄土色固体を得た。

収量 : 2.35g (6.10mmol) 収率 : 89.4%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ =0.89(3H,t,-CH₃), 1.30(12H,m,-CH₂), 1.73(2H,quin,-CH₂)
2.40(2H,t,CO-CH₂), 6.53(1H,s, α -H), 7.68-7.70(2H,d,Ar-H)
7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

(4) N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)dodecanamide の合成

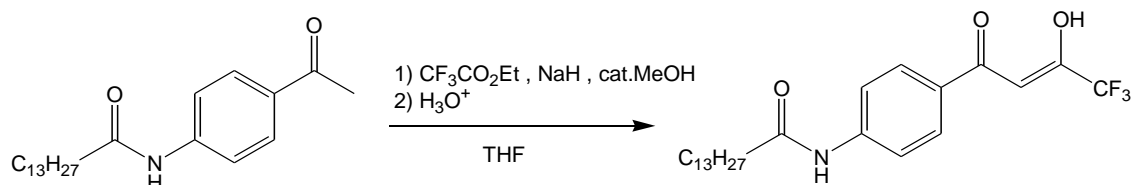


Ar 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF とメタノール 0.5ml を加えた後、アミド体を 3.0g(9.45mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 2.5ml(21.0mmol) を入れ、2 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、塩酸を用いて酸性にし塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 2.84g (6.87mmol) 収率 72.7%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ =0.88(3H,t,-CH₃), 1.26(16H,m,-CH₂), 1.74(2H,quin,-CH₂)
2.40(2H,t,CO-CH₂), 6.53(1H,s, α -H), 7.68-7.70(2H,d,Ar-H)
7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

(5) N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)tetradecanamide の合成

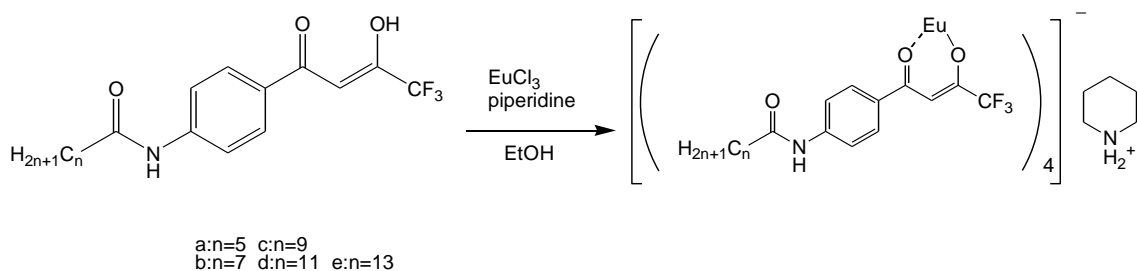


Ar 気流下、 NaH 2.0g をヘキサンで脱脂した。そこに THF とメタノール 0.5ml を加えた後、アミド(n=12)を 2.5g (7.24mmol)、トリフルオロ酢酸エチル 2ml(16.8mmol) を入れ、3 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 2.12g (4.80mmol) 収率 82.9%

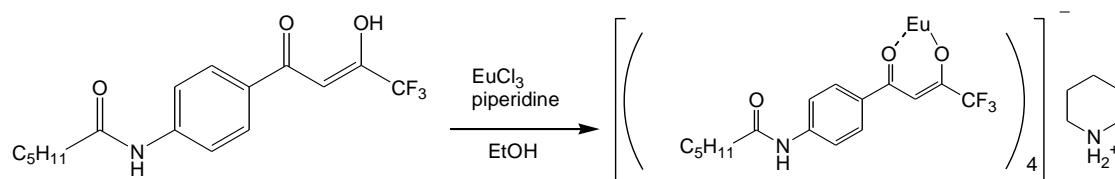
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.88(3H,t,- CH_3), 1.26(20H,m,- CH_2), 1.74(2H,quin,- CH_2)
 2.40(2H,t,CO- CH_2), 6.53(1H,s, α -H), 7.31(1H,s,-NH)
 7.68-7.70(2H,d,Ar-H) , 7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

2-2-3 アミド基を有するユーロピウム錯体の合成



合成した β -ジケトン体（配位子）と塩化ユーロピウム（Ⅲ）とピペリジンを反応させ上に示した **Scheme** のようにユーロピウム錯体の合成を行った。反応はエタノールに溶解させた β -ジケトン体（配位子）にエタノールに溶解させた塩化ユーロピウム（Ⅲ）を加え、その混合溶液にピペリジンを加え 1 日攪拌してユーロピウム錯体の合成を行った。ピペリジンを加える際に塩化水素ガスが発生するため塩化カルシウム管をつけて反応を行った。また、反応終了後に生じるピペリジン塩酸塩は水で洗浄することで除去を行った。

(1) tetrakis(N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)hexanamide) europate (Ⅲ) の合成

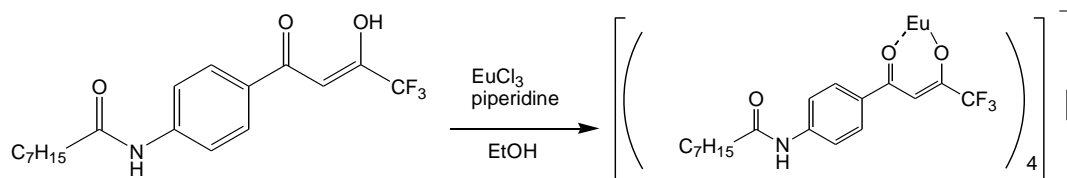


β-ジケトン体 1.00g(3.04mmol) をエタノールに溶解し、この溶液にあらかじめエタノールに溶解した EuCl_3 0.2g(0.76mmol) とピペリジン 0.3ml(3.04mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄し溶媒を減圧下留去した後、ヘキサンで洗浄し黄色固体を得た。

収量 : 0.65g (0.42mmol) 収率 : 55.3%

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: $\delta=0.95(3\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_3)$, $1.38(6\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$, $1.70-1.77(4\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$
 $2.39(2\text{H}, \text{t}, \text{CO}-\text{CH}_2)$, $6.93(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar}-\text{H})$, $7.36(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar}-\text{H})$

(2) tetrakis(N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)octanamide) europate (Ⅲ) の合成

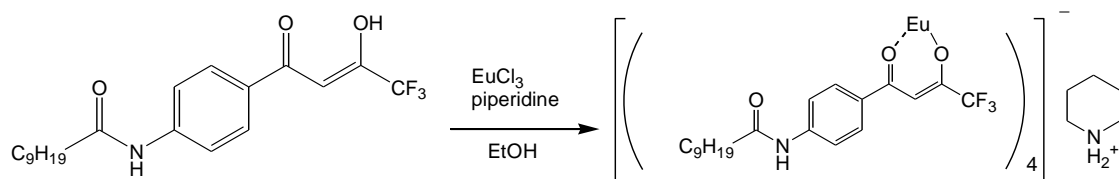


β-ジケトン体 1.00g(2.80mmol) をエタノールに溶解し、この溶液にあらかじめエタノールに溶解した EuCl_3 0.19g(0.74mmol) とピペリジン 0.33ml(3.36mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後、溶媒を減圧下留去し茶色固体を得た。

収量 0.72g(0.43mmol) 収率 58.1%

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: $\delta=0.91(3\text{H}, \text{t}, -\text{CH}_3)$, $1.33(10\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$
 $1.69-1.78(4\text{H}, \text{m}, -\text{CH}_2)$, $2.39(2\text{H}, \text{t}, \text{CO}-\text{CH}_2)$,
 $6.84(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar}-\text{H})$, $7.33(2\text{H}, \text{d}, \text{Ar}-\text{H})$

(3) tetrakis(N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)decanamide) europate (Ⅲ) の合成

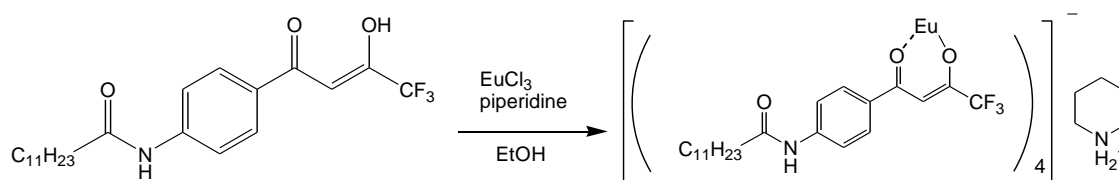


β -ジケトン体 1.00g(2.59mmol) をエタノールに溶解し、この溶液にあらかじめエタノールに溶解した EuCl_3 0.17g(0.70mmol) とピペリジン 0.26ml(2.63mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した後、褐色固体を得た。

収量 : 0.66g (0.37mmol) 収率 : 52.7%

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ =0.91(3H,t,- CH_3), 1.31(14H,m,- CH_2)
 1.69-1.80(4H,m,- CH_2) 2.41(2H,t,CO- CH_2)
 7.05(2H,d,Ar-H), 7.39(2H,d,Ar-H)

(4) tetrakis(N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)dodecanamide) europate (Ⅲ) の合成

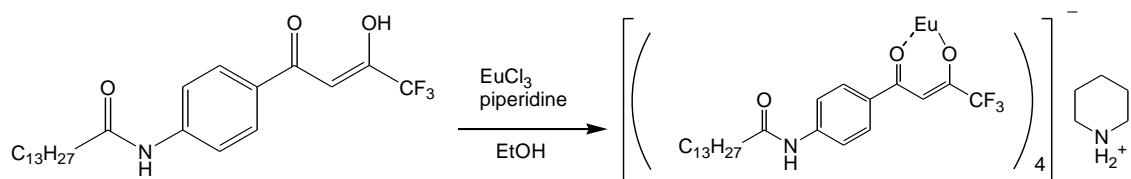


β -ジケトン体(n=10)1.00g(2.42mmol) をエタノールに溶解し、この溶液にあらかじめエタノールに溶解した EuCl_3 0.16g(0.62mmol) とピペリジン 0.24ml(2.43mmol) を加え 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、水で洗浄し茶褐色固体を得た。

収量 : 1.23g (0.55mmol) 収率 : 88.7%

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ = 0.92(3H,t,- CH_3), 1.31(18H,m,- CH_2),
 1.72-1.78(4H,m,- CH_2) 2.42(2H,t,CO- CH_2),
 7.01(2H,d,Ar-H), 7.38(2H,d,Ar-H)

(5) tetrakis(N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)tetradecanamide)
europate (III) の合成



β -ジケトン体(n=12)0.5g(1.13mmol) をエタノールに溶解し、この溶液にあらかじめエタノールに溶解した EuCl_3 0.07g(0.28mmol) とピペリジン 0.12ml(1.22mmol) を加え 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ヘキサンで洗浄し黄色固体を得た。

収量 : 0.51g (0.22mmol) 収率 : 78.6%

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: δ = 0.92(3H,t,- CH_3),1.30(22H,m,- CH_2)
1.72-1.79(4H,m,- CH_2)2.41(2H,t,CO- CH_2)
7.10(2H,d,Ar-H),7.41(2H,d,Ar-H)

2-2-4 ゲル化能の評価および特性評価

合成したアミド基を有するユーロピウム錯体のゲル化能の評価を行った。錯体のアミド基において、分子内あるいは分子間で水素結合による架橋構造をとらせることでゲルが生成するかを試みた。また、比較のためアミド基を有する β -ジケトン体（配位子）のみでもゲル化能の評価を試みた。種々の溶媒を検討した結果、ユーロピウム錯体ではヘキサン+クロロホルムの混合溶媒においてゲルが生成することがわかった。ゲル化の判断は錯体に溶媒を加え常温で 1 日放置したものを用いた。比較のため、 β -ジケトン体（配位子）でも種々の溶媒でゲルが生成するかの検討を行った。またゲル化を判断する際の重要な 1 つの指標として、ヘキサン+クロロホルムの混合溶媒でゲル化を起こす重量パーセント濃度の決定を行った。

(1) ユーロピウム錯体のゲル化実験

下に示すアルキル鎖長の異なる 5 種類のユーロピウム錯体について、各重量パーセント濃度においてヘキサン+クロロホルム (1:1) の混合溶媒でゲル化を起こすかを試みた。混合溶媒の調製はヘキサンとクロロホルムが体積比で (1:1) となるようにホールピペットを用いて行った。また、1ml の混合溶媒の重さを計測し密度を求めた。次に、サンプル管に 100mg 程度の錯体をはかりとりそれぞれの重量パーセントに対応する混合溶媒を加え常温で 1 日放置することでゲル化を起こすかを確認した。

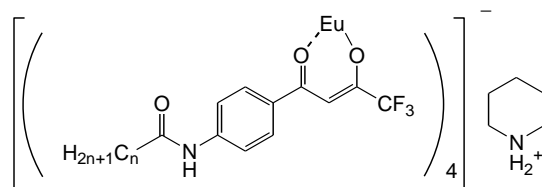


Table1 Gelation test of Eu complexes in the mixture of chloroform and hexane (1:1)

n	weight percent concentration (wt%)				
	5	10	15	20	25
5	×	×	×	×	×
7	×	×	×	○	○
9	×	×	△	○	○
11	×	×	△	○	○
13	×	×	×	○	○

○：ゲルが生成した △：ゲルが生成したが少量の溶媒が残っていた

×：ゲルは生成しなかった

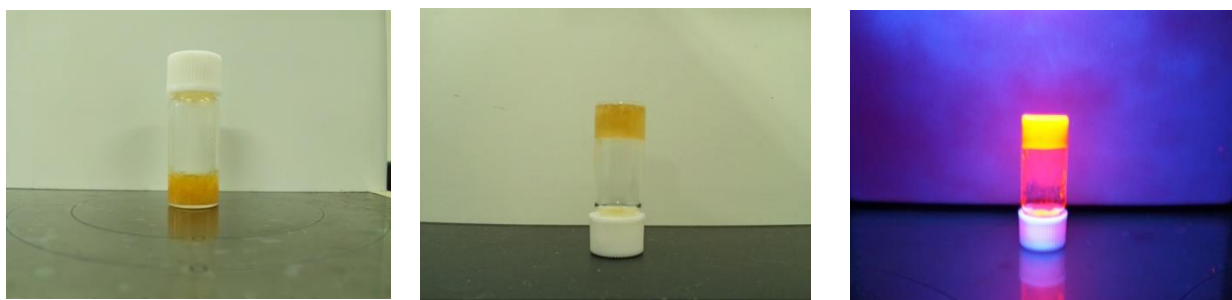


Fig. 5 Eu complex gel (20wt% , n=9)

次にゲル化実験で用いた種々の溶媒での検討結果を Table 2 に示した。

Table 2 Gelation test of Eu complexes in various solvents

Chloroform	S	Chloroform:Hexane=(1:1)	G
Hexane	I	Acetone:Hexane=(1:1)	S
Acetone	S	Ethyl Acetate	S
Benzene	I	Dichloromethane	S
Methanol	S	Dichloromethane:Hexane=(1:1)	S
Ethanol	S	Acetonitrile	I

S=solution G=gel I=insoluble

同様の実験を下図に示した配位子のみでも種々の溶媒で検討をおこなったがいずれの配位子でもゲル化は起こらなかった。

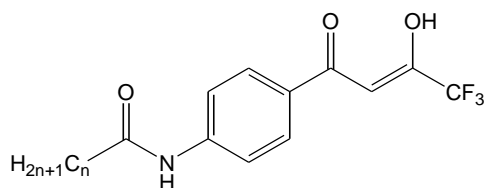


Table 3 Gelation test of ligands in various solvents

Chloroform	S	Chloroform:Hexane=(1:1)	S
Hexane	I	Acetone:Hexane=(1:1)	S
Acetone	S	Ethyl Acetate	S
Benzene	S	Dichloromethane	S
Methanol	S	Dichloromethane:Hexane=(1:1)	S
Ethanol	S	Acetonitrile	I

S=solution G=gel I=insoluble

以上の結果より、配位子のみではゲルは生成せず、錯化させることによりゲルが生成した。このことからゲル化において水素結合形成とともに錯形成により配位子4分子が集まることも要因であることが示唆される。また、アルキル鎖の伸長にともないゲル化能が高まっていることが結果から判断できるので分子間でアルキル鎖の絡み合いが架橋構造に影響を与えていることが考えられる。しかし、 $n=9$ でほかの錯体よりもゲル化を起こしやすいことが結果からわかるので、アルキル鎖の長さと錯体分子の溶解性にも依存していると考えられる。実験結果より、 $n=5$ の錯体は溶解性が悪く沈殿が生成しただけであった。また $n=13$ の錯体では $n=5$ の錯体とは逆に溶解性がよかったため粘性のある溶液を生成することが分かった。錯体がクロロホルムに溶解しやすくヘキサンには溶解しないことが実験で明らかになり、クロロホルムに少し溶解した錯体にヘキサンが取り込まれた状態でゲルが形成されたと考えられる。

・ UV-vis スペクトル測定

(1) β -ジケトン体（配位子）の UV-vis スペクトル測定

下に示す 5 種類の β -ジケトン体（配位子）の UV-vis スペクトル測定結果は以下のようになった。

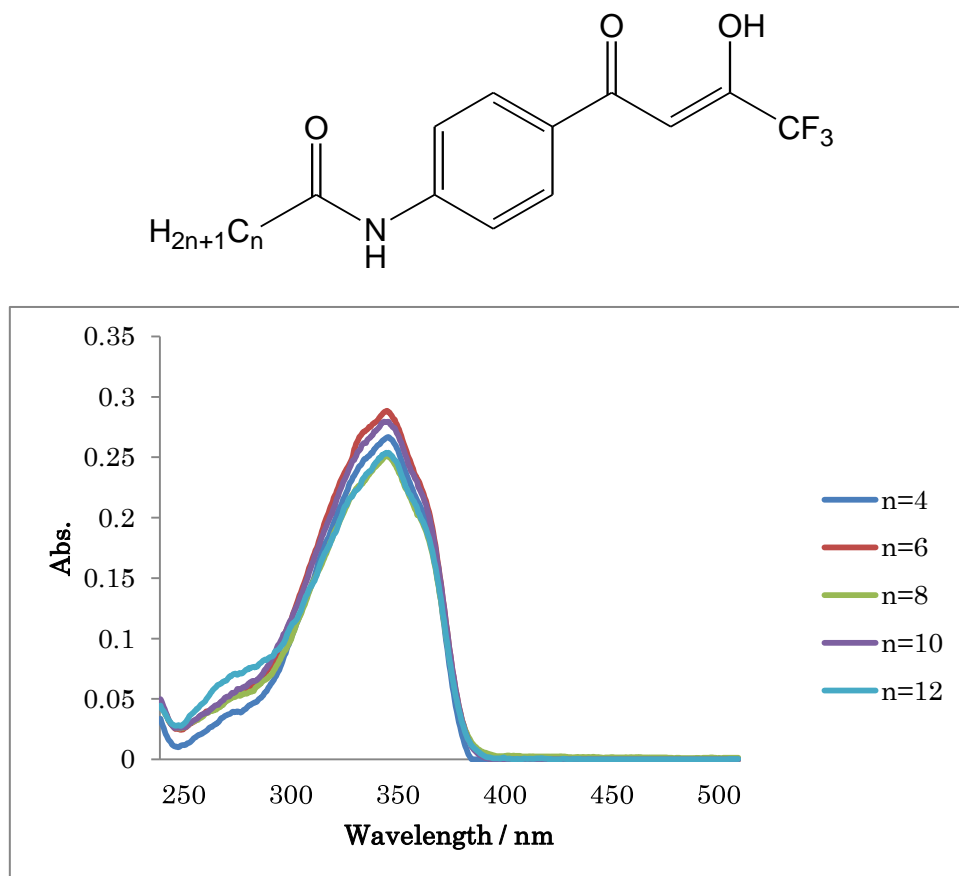


Fig.6 UV-vis spectra of ligands (10^{-5}M , in Dichloromethane)

Table 4 λ_{max} of ligands

n	5	7	9	11	13
$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	356	356	355	356	355

(2) ユーロピウム錯体の UV-vis スペクトル測定

下に示す 5 種類のユーロピウム錯体の UV-vis スペクトル測定結果は以下のようになった。

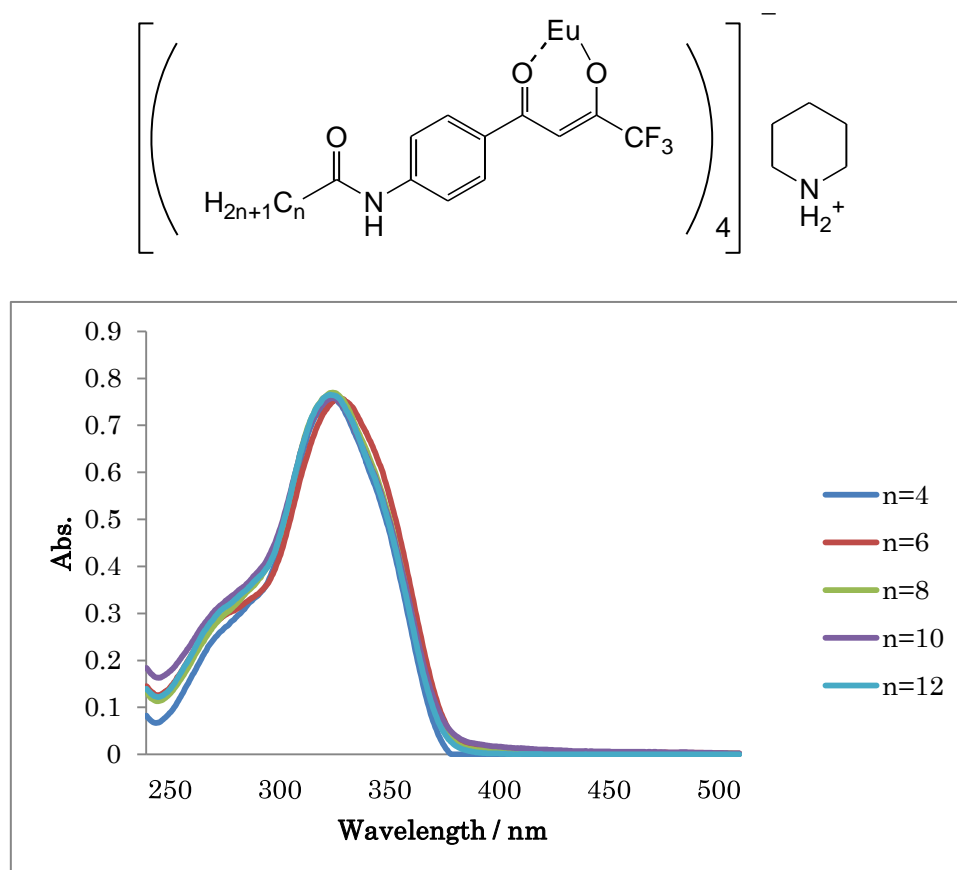


Fig.7 UV-vis spectra of Eu complexes (10⁻⁵M, in Dichloromethane)

Table 5 λ_{\max} of Eu complexes

n	5	7	9	11	13
$\lambda_{\max}(\text{nm})$	334	338	335	335	333

β -ジケトン体（配位子）とユーロピウム錯体の UV-vis スペクトル測定を行ったが、いずれの場合もアルキル鎖長の変化に依存せずほぼ一定の最大吸収波長を示した。また、 β -ジケトン体（配位子）は錯体にすることにより全体的にブルーシフトが観測された。この結果からユーロピウムイオンに電子吸引性があり β -ジケトン部位の共役系の電子密度の低下によりブルーシフトが観測されたことが考えられる。またこのことから錯体の生成も確認できる。

・ 蛍光スペクトル測定

(1) β-ジケトン体（配位子）の蛍光スペクトル測定

下に示す 5 種類の β-ジケトン体（配位子）の蛍光スペクトル測定結果は以下のようになった。

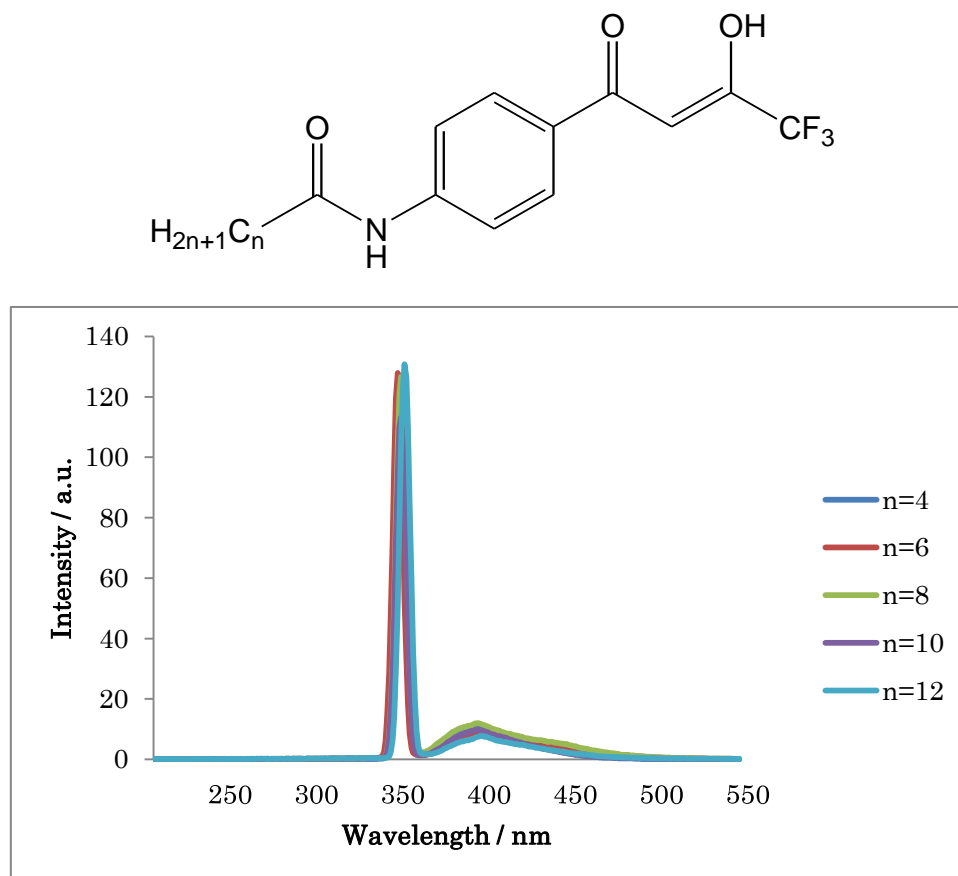


Fig.8 FL spectra of ligands (10^{-5}M , in Dichloromethane)

Table 6 FL spectra of ligands

n	5	7	9	11	13
Excitation(nm)	361	359	361	361	363
Emission(nm)	408	405	408	408	410

(2) ユーロピウム錯体の蛍光スペクトル測定

下に示す 5 種類のユーロピウム錯体の蛍光スペクトル測定結果は以下のようになった。

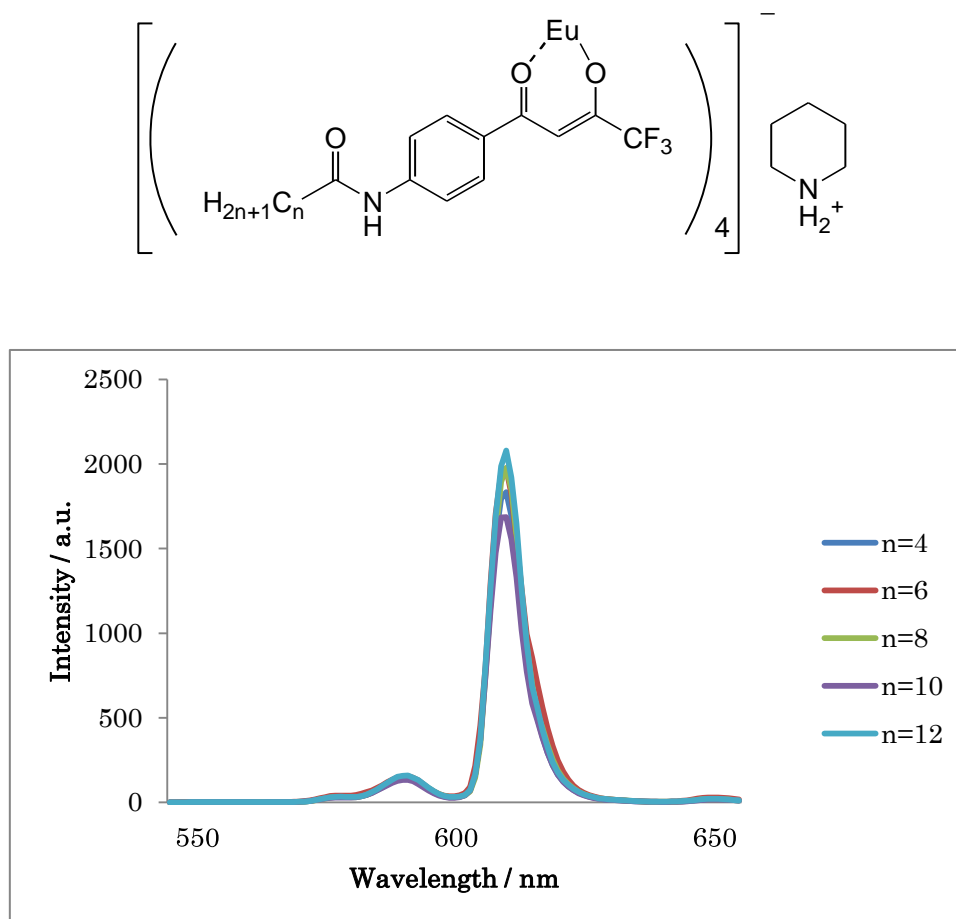


Fig.9 FL spectra of Eu complexes (10⁻⁵M, in Dichloromethane)

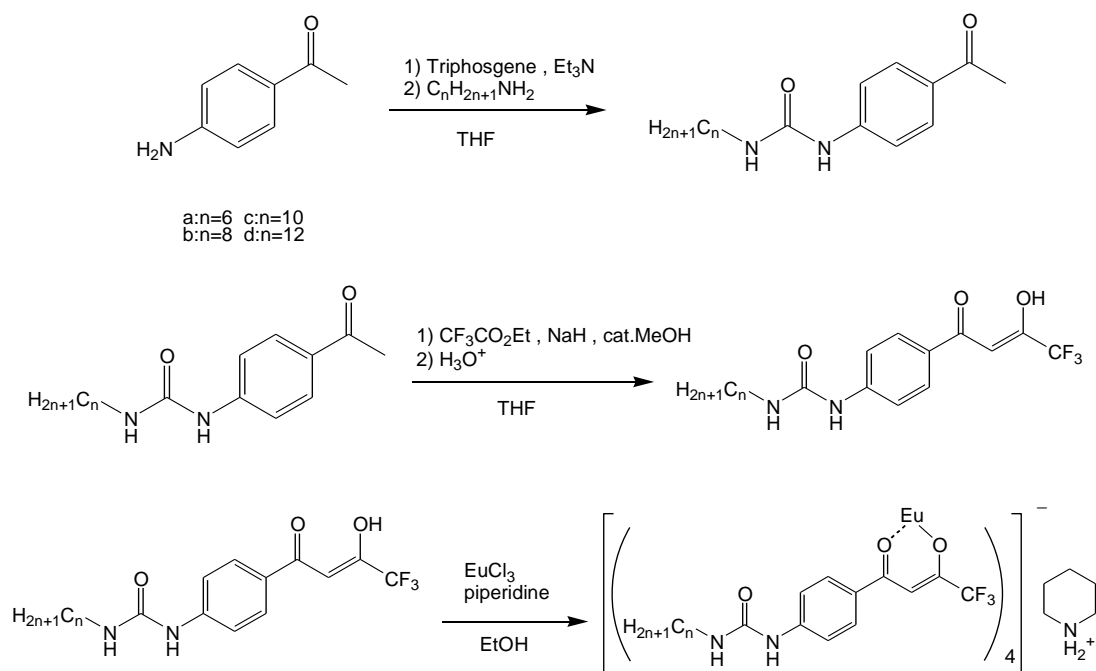
Table 7 FL spectra of Eu complexes

n	5	7	9	11	13
Excitation(nm)	325	325	324	327	323
Emission(nm)	615	615	615	615	615

配位子の蛍光スペクトル測定では、アルキル鎖の長さによらずいずれの配位子でも同じ蛍光挙動を示した。また、配位子のみでは蛍光を発しないことが分かった。ユーロピウム錯体の蛍光スペクトル測定でもアルキル鎖の長さによらずいずれの錯体でも同じ蛍光挙動を示し、シャープで非常に強い蛍光が **615nm** に観測された。アルキル鎖の伸長により配位子が錯体になることで配位の仕方が変わるとまったく異なる蛍光挙動を示すことが考えられるが、測定結果より同じ蛍光挙動を示すことから錯体の構造変化はないと考えられる。ユーロピウム錯体の UV-vis スペクトル測定結果と蛍光スペクトル測定結果よりいずれの錯体でも **277nm** 以上のストークスシフトが観測された。

2-3 ウレア部位を有する Eu 錯体の合成と特性

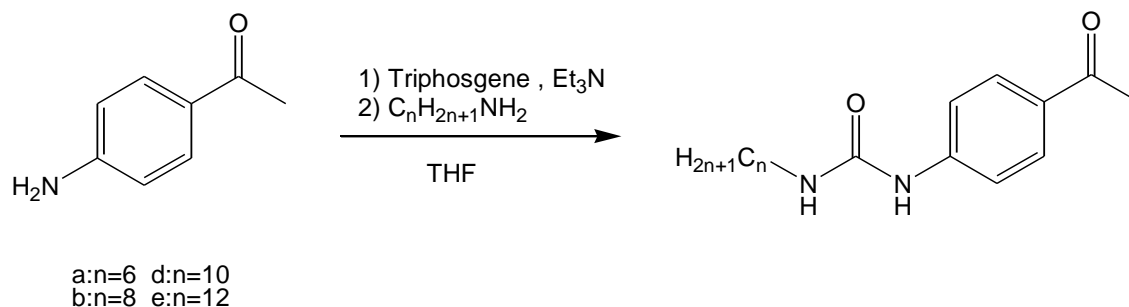
以下に合成スキームを示す。



Scheme 2-2

ウレア基を有するユーロピウム錯体の合成は上に示した **Scheme 2-2** に従って 3 工程で合成を行った。最初に 4-aminoacetophenone を出発原料としてウレア基を有するアセトフェノン誘導体の合成³⁾を行い、次のステップで Claisen 縮合により β-ジケトン体(配位子)の合成を行い、β-ジケトン体(配位子)を塩化ユーロピウムを用いて錯化することで錯体の合成を行った。

2-3-1 ウレア基を有するアセトフェノン誘導体の合成

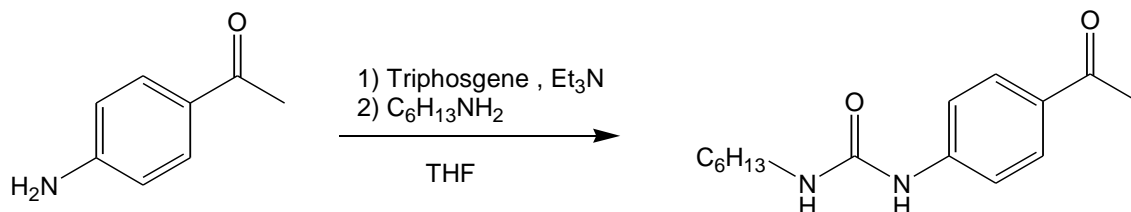


4-aminoacetophenone を出発原料としてウレア基を有するアセトフェノン誘導体の合成を行った。ウレア基の導入の際には Triphosgene を用い、非対称ウレアの合成を行った。実験操作として、蒸留した THF に 4-aminoacetophenone を溶解させトリエチルアミンを加え Triphosgene の THF 溶液を順に加えることで中間体の生成を TLC によって確認(原料消失を確認)し、アルキルアミンを加え反応を行った。反応終了の際には水を加えて中間体および Triphosgene の失活を行ってから溶媒をある程度減圧下留去して分液操作を行った。

反応の注意点としては、Triphosgene の THF 溶液を加える際にはトリエチルアミンにより分解して系中で 3 当量のホスゲンが発生すると同時に発熱を伴うので注意して加える必要がある。反応剤は 4-aminoacetophenone に対し

Triphosgene は 1/3 当量程度、アルキルアミンは 1 当量、トリエチルアミンは過剰量で反応を行った。過剰量のトリエチルアミンは分液操作の際に 10%塩酸などの酸で洗浄することにより除去が可能である。また、反応溶媒は蒸留した THF 以外にも乾燥した塩化メチレンを用いても構わない。

(1) 1-(4-acetylphenyl)-3-hexylurea の合成

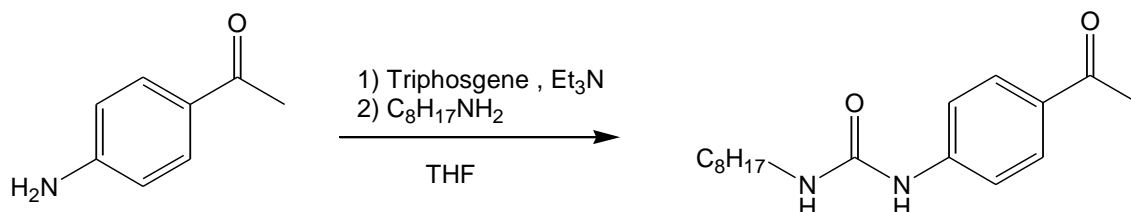


4-aminoacetophenone 1.00g(7.40mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 1.8ml (13.0mmol) と THF に溶解させた Triphosgene 0.77g(2.59mmol) を加え 4 時間 攪拌し、1-aminohexane 1.0ml(7.63mmol) を加えさらに 1 時間攪拌した。塩化 メチレンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで 乾燥した。溶媒を減圧下留去後、淡黄色固体を得た。

収量 1.64g(6.25mmol) 収率 84.5%

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.33(6H,m,-CH₂) 1.59(2H,t,-CH₂)
2.58(3H,s,-CH₃) 3.26(2H,q,-CH₂) 4.85(1H,s,-NH)
6.64(1H,s,-NH) 7.44(2H,d,Ar-H) 7.90(2H,d,Ar-H)

(2) 1-(4-acetylphenyl)-3-octylurea の合成

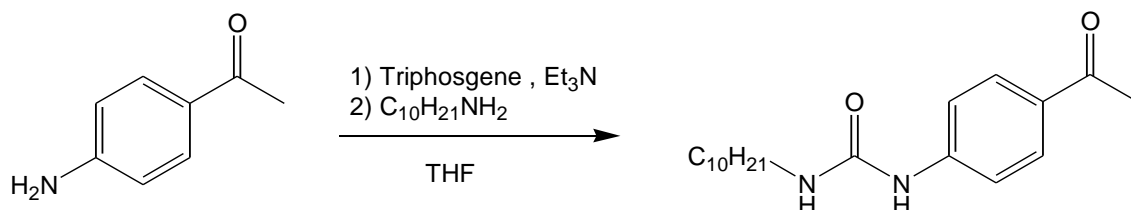


4-aminoacetophenone 1.50g(11.1mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 2.7ml (19.5mmol) と THF に溶解させた Triphosgene 1.20g(4.04mmol) を加え 4 時間 攪拌し、1-aminooctane 1.0ml(7.63mmol) を加えさらに 2 時間攪拌した。塩化 メチレンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで 乾燥した。溶媒を減圧下留去後、淡黄色固体を得た。

収量 : 2.07g (7.12mmol) 収率 : 64.1%

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.33(10H,m,-CH₂) 1.59(2H,t,-CH₂)
2.58(3H,s,-CH₃) 3.26(2H,q,-CH₂) 4.85(1H,s,-NH)
6.64(1H,s,-NH) 7.44(2H,d,Ar-H) 7.90(2H,d,Ar-H)

(3) 1-(4-acetylphenyl)-3-decylurea の合成

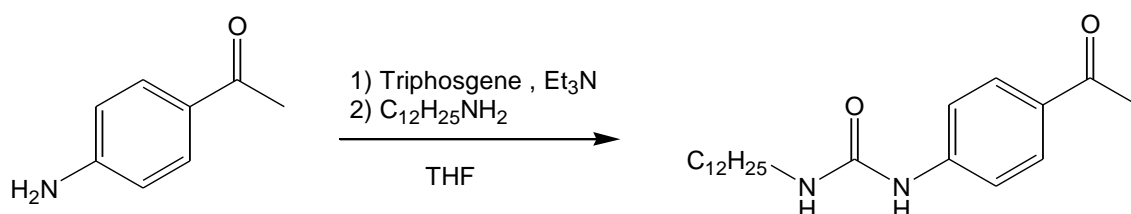


4-aminoacetophenone 1.00g(7.40mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 1.8ml (13.0mmol) と THF に溶解させた triphosgene 0.77g(2.59mmol) を加え 4 時間 攪拌し、1-aminodecane 1.5ml(7.63mmol) を加えさらに 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、白色固体を得た。

収量 2.01g(6.31mmol) 収率 85.3%

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.33(14H,m,-CH₂) 1.59(2H,t,-CH₂)
2.58(3H,s,-CH₃) 3.26(2H,q,-CH₂) 4.85(1H,s,-NH)
6.64(1H,s,-NH) 7.44(2H,d,Ar-H) 7.90(2H,d,Ar-H)

(4) 1-(4-acetylphenyl)-3-dodecylurea の合成

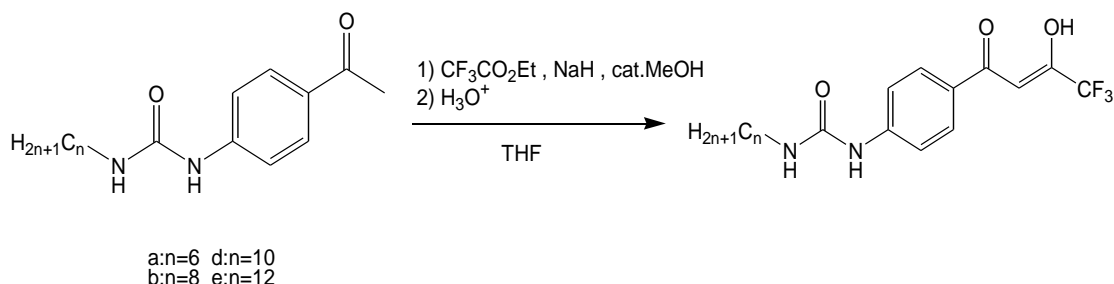


4-aminoacetophenone 3.00g(22.2mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 6ml (43.4mmol) と THF に溶解させた triphosgene 2.40g(8.09mmol) を加え 4 時間 攪拌し、1-aminododecane 4.11g(22.2mmol) を加えさらに 1 時間攪拌した。塩化メチレンで抽出し有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、白色固体を得た。

収量 5.80g(16.7mmol) 収率 75.2%

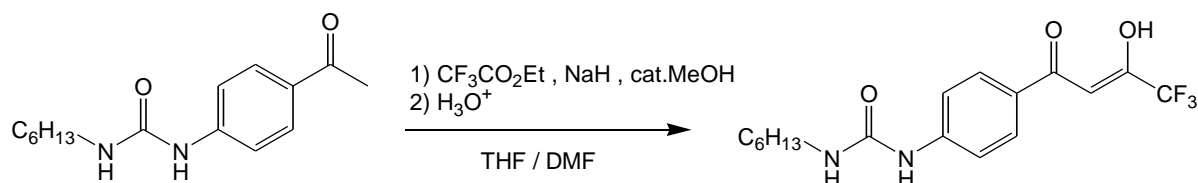
¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.33(18H,m,-CH₂) 1.59(2H,t,-CH₂)
2.58(3H,s,-CH₃) 3.26(2H,q,-CH₂) 4.85(1H,s,-NH)
6.64(1H,s,-NH) 7.44(2H,d,Ar-H) 7.90(2H,d,Ar-H)

2-3-2 ウレア基を有する β -ジケトン体(配位子)の合成



Claisen 縮合により配位子の合成を行った。反応は N_2 気流下、過剰量の NaH の THF 懸濁溶液に触媒量のメタノールを加え、続いてウレア体の THF 溶液(溶解性が悪いウレア体の場合は脱水 DMF に溶解させたもの)、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ を加え反応を行った。反応停止の際には、過剰量の NaH を水で失活し 10% 塩酸で系中を酸性にして β -ジケトン体の合成を行った。 NaH は油性のものをを用いたため、あらかじめヘキサンで脱脂を行った。触媒量のメタノールを用いるのは反応速度の向上のためである。原料の溶解性が悪く懸濁状態で反応を行った場合反応がきれいに進行しないので、完全に溶解させてから反応に用いること。 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Et}$ を加える際には、一度に加えると発熱のため突沸する可能性があるため少量ずつ加える必要がある。同様に、過剰量の NaH を水で失活する際にも発熱をとまなうので、氷浴下で失活を行った。分液の際には金属イオンとの錯化を防ぐため、水道水ではなく蒸留水を用いる必要がある。

(1) 1-hexyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea の合成

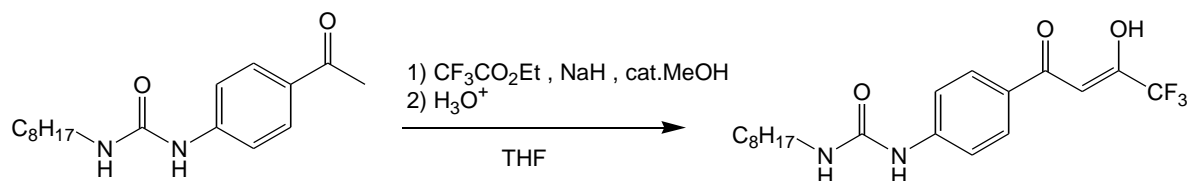


N₂ 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、1-(4-acetylphenyl)-3-hexylurea 1.50g(5.72mmol)、CF₃CO₂Et 1.5ml(12.6mmol) と DMF を入れ 4 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して褐色固体を得た。

収量 1.69g(4.74mmol) 収率 82.8% m.p. 91-95°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.27(6H,m,-CH₂) 1.50(2H,quin,-CH₂)
3.28(2H,t,NH-CH₂) 4.67(1H,s,NH) 6.51(1H,s,α-H)
6.51(1H,s,NH) 7.68-7.70(2H,d,Ar-H)
7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

(2) 1-octyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea の合成

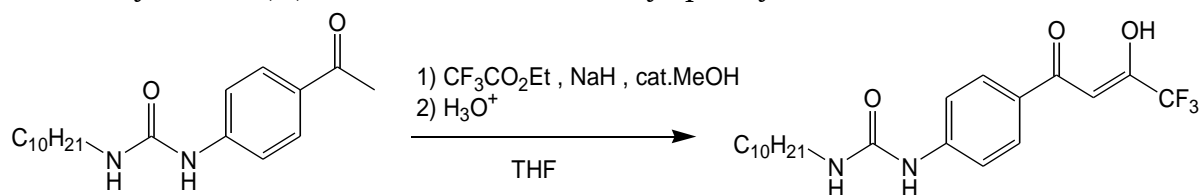


N₂ 気流下、NaH 1.6g(66.7mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、1-(4-acetylphenyl)-3-octylurea 2.51g(8.64mmol)、CF₃CO₂Et 1.5ml(12.6mmol)を入れ 4 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して褐色固体を得た。

収量 3.23g(8.36mmol) 収率 86.7% m.p. 103-105°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.27(10H,m,-CH₂) 1.50(2H,quin,-CH₂)
3.28(2H,t,NH-CH₂) 4.67(1H,s,NH) 6.51(1H,s,α-H)
6.51(1H,s,NH) 7.68-7.70(2H,d,Ar-H)
7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

(3) 1-decyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea の合成

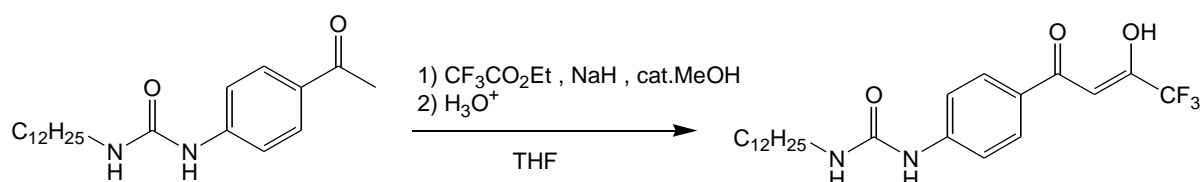


N₂ 気流下、NaH 1.4g(58.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、1-(4-acetylphenyl)-3-decylurea 1.00g(3.14mmol)、CF₃CO₂Et 1.5ml(12.6mmol) を入れ、3 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 1.10g(2.65mmol) 収率 84.4% m.p. 101-106°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.87(3H,t) 1.27(14H,m) 1.50(2H,quin)
3.28(2H,t) 4.84(1H,s) 6.51(2H,s)
7.68-7.70(2H,d) 7.93-7.95(2H,d)

(4) 1-dodecyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea の合成

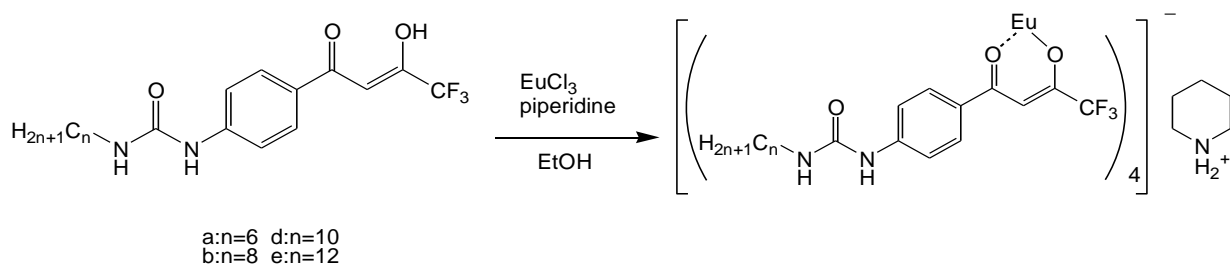


N₂ 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、1-(4-acetylphenyl)-3-decylurea 3.00g(8.66mmol)、CF₃CO₂Et 1.5ml(12.6mmol) を入れ、3 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 2.54g(5.74mmol) 収率 66.3% m.p. 104-107°C

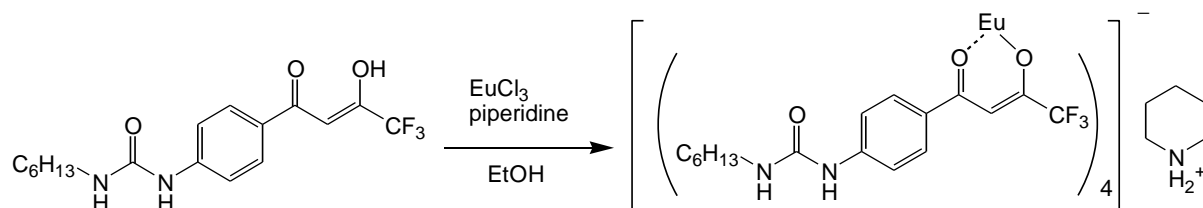
¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.87(3H,t,-CH₃) 1.27(18H,m,-CH₂) 1.50(2H,quin,-CH₂)
3.28(2H,t,NH-CH₂) 4.67(1H,s,NH) 6.50(1H,s,α-H)
6.51(1H,s,NH) 7.68-7.70(2H,d,Ar-H)
7.93-7.95(2H,d,Ar-H)

2-3-3 ウレア基を有するユーロピウム錯体の合成



合成したβ-ジケトン体(配位子)と EuCl_3 と piperidine を反応させ Eu 錯体 の合成を行った。反応はエタノールに溶解させたβ-ジケトン体(配位子)にエタノールに溶解させた EuCl_3 を加え、その混合溶液に piperidine を加え 1 日撹拌して Eu 錯体の合成を行った。また、反応終了後に生じるピペリジン塩酸塩は水で洗浄することで除去を行った。錯体の生成確認は NMR では困難である場合があるため、UV ランプを照射し赤色発光物の生成確認、または MS(FAB+)で 3ligand+Eu+piperidine の分子イオンピークによって確認することができる。

(1) tetrakis(1-hexyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea)Europate(III)の合成

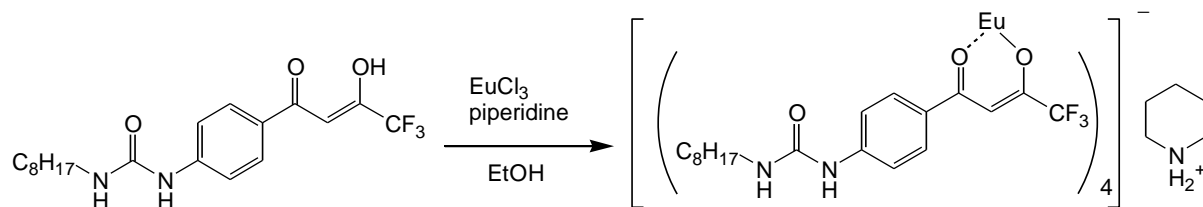


1-hexyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea 1.00g(2.80mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl_3 0.20g(0.77mmol) と piperidine 0.3ml(3.05mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後溶媒を減圧下留去し褐色固体を得た。

収量 0.91g(0.55mmol) 収率 71.6% m.p. 250-255°C

MS m/z: 1310(3Ligand+Eu+piperidine)

(2) tetrakis(1-octyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea)Europate(III)の合成

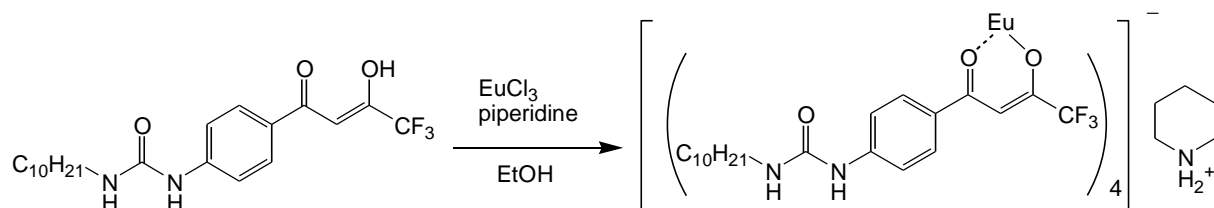


1-octyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea 1.00g(2.59mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl_3 0.17g(0.66mmol) と piperidine 0.25ml(2.59mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後溶媒を減圧下留去し褐色固体を得た。

収量 0.62g(0.53mmol) 収率 53.0% m.p. 207-212°C

MS m/z: 1394(3Ligand+Eu+piperidine)

(3) tetrakis(1-decyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea)Europate (III)の合成

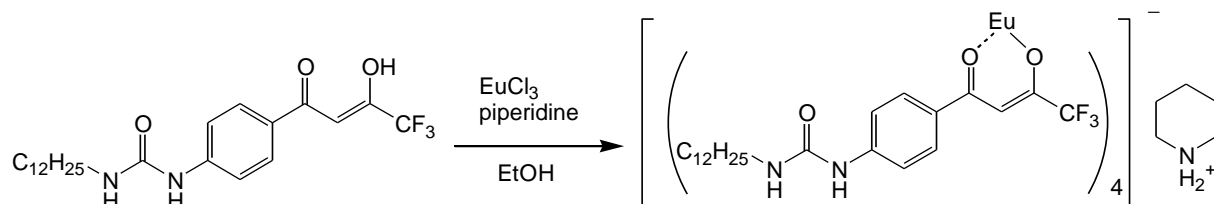


1-decyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea 0.75g(1.81mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl_3 0.13g(0.50mmol) と piperidine 0.33ml(3.36mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後、溶媒を減圧下留去し黄色固体を得た。

収量 0.64g(0.34mmol) 収率 68.0% m.p. 199-208°C

MS m/z: 1478(3Ligand+Eu+piperidine)

(4) tetrakis(1-dodecyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea)Europate(III)の合成



1-dodecyl-3-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)phenyl)urea 1.00g(2.26mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl_3 0.15g(0.56mmol) と piperidine 0.22ml(2.26mmol) を加え 24 時間攪拌した。水で洗浄後、溶媒を減圧下留去し黄色固体を得た。

収量 0.69g(0.34mmol) 収率 60.9% m.p. 187-189°C

MS m/z: 1562(3Ligand+Eu+piperidine)

2-3-4 ゲル化能の評価および特性評価

・ゲル化実験

ウレア基を有する **Eu** 錯体について種々の溶媒でゲル化実験を行った。ゲル化実験の方法は、サンプル管に錯体 **10mg** 程度を量りとり各溶媒を加えて加熱し、放冷後にゲルの形成を確認した。ゲル化したサンプルについてはさらに溶媒を加えて、最小ゲル化濃度を求めた。結果を **Table 2-1** に示す。

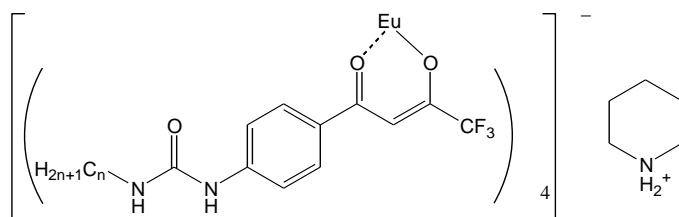


Table 2-1 Gelation test of Eu complexes having urea units (wt%)

Solvent	n=6	n=8	n=10	n=12
EtOH	S	S	S	S
Hexane	I	I	I	I
DMSO	S	S	S	S
Cyclohexane	I	I	I	I
CHCl ₃	I	P	G(3.0)	G(6.0)
Benzene	I	P	G(4.0)	G(7.0)
Toluene	I	P	G(6.0)	G(10.0)

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate

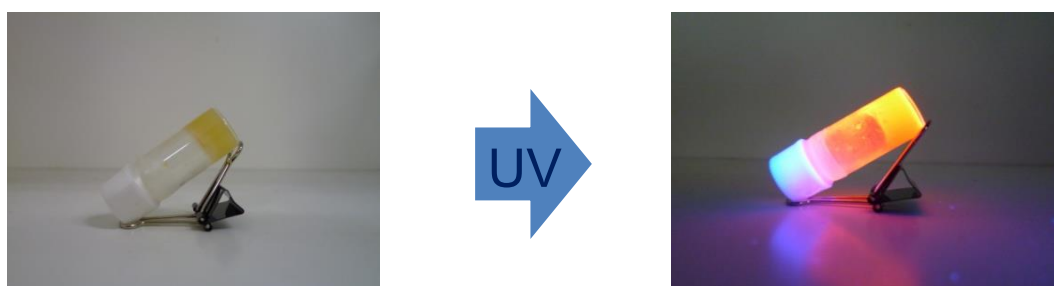


Fig. 10 Eu complex gel (n=10, 3.0wt%, in chloroform)

・配位子のゲル化実験

ウレア基を有する配位子について種々の溶媒でゲル化実験を行った。結果を Table 2-2 に示す。

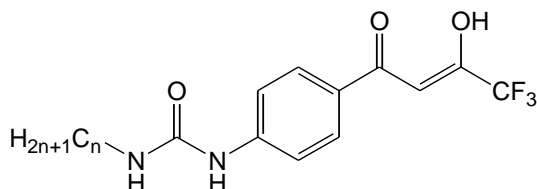


Table 2-2 Gelation test of ligands having urea unit (wt%)

Solvent	n=6	n=8	n=10	n=12
EtOH	S	S	S	S
Hexane	I	I	I	I
DMSO	S	S	S	S
Cyclohexane	I	I	I	I
CHCl ₃	I	P	S	S
Benzene	I	P	S	S
Toluene	I	P	S	S

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate

アミド基を有する配位子の場合と同様に、配位子のみではゲルは生成せず、錯化させることによりゲルが生成した。このことからゲル化において水素結合形成とともに錯形成により配位子 4 分子が集まることも要因であることが示唆される。

• UV-vis スペクトル測定

Ligand の UV-vis スペクトル測定

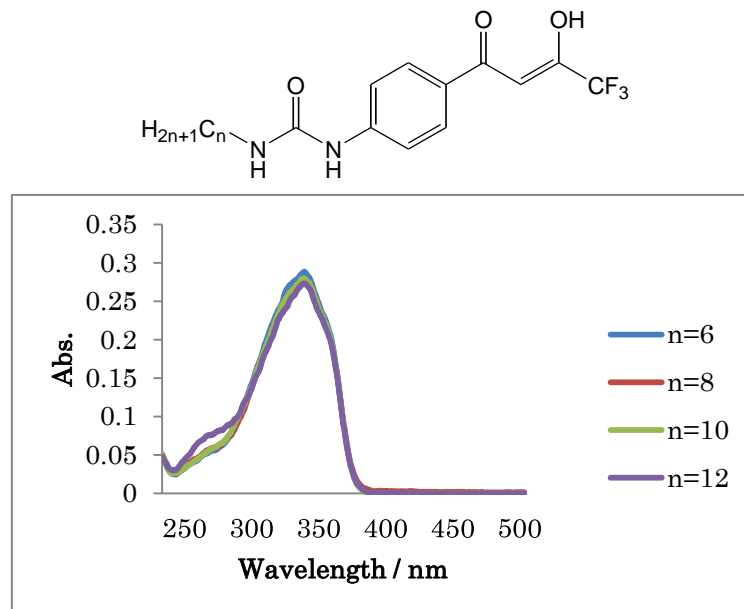


Fig. 11 UV-vis spectra of ligands having an urea unit (10^{-5}M , in DMSO)

Eu 錯体の UV-vis スペクトル測定

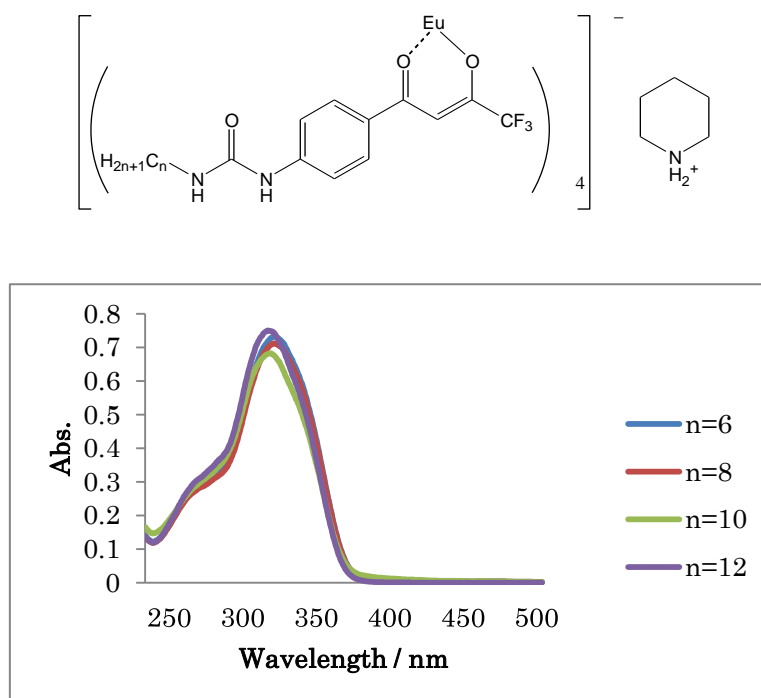


Fig. 12 UV-vis spectra of Eu complexes having urea units (10^{-5}M , in DMSO)

Table 2-3 Maximum absorption wavelength of ligand

n	6	8	10	12
$\lambda_{\max}(\text{nm})$	362	361	361	363

Table 2-4 Maximum absorption wavelength of Eu complex

n	6	8	10	12
$\lambda_{\max}(\text{nm})$	350	350	347	347

ウレア基を有する配位子と Eu 錯体の UV-vis スペクトル測定を行った。結果を Table 2-3 と Table 2-4 にそれぞれ示している。β-ジケトン体（配位子）と Eu 錯体のいずれの場合もアルキル鎖長の変化に依存せずほぼ一定の最大吸収波長を示した。また、錯化により最大吸収波長のブルーシフトが確認された。この結果は、アミド基を有する配位子と錯体でも同じ傾向が見られたことから、ユーロピウムイオンに電子吸引性があり β-ジケトン部位の共役系の電子密度が低下してブルーシフトが観測されたことが考えられる。

・ 蛍光スペクトル測定

ウレア基を有する Eu 錯体の溶液の蛍光スペクトル測定を行った。結果を以下に示す。

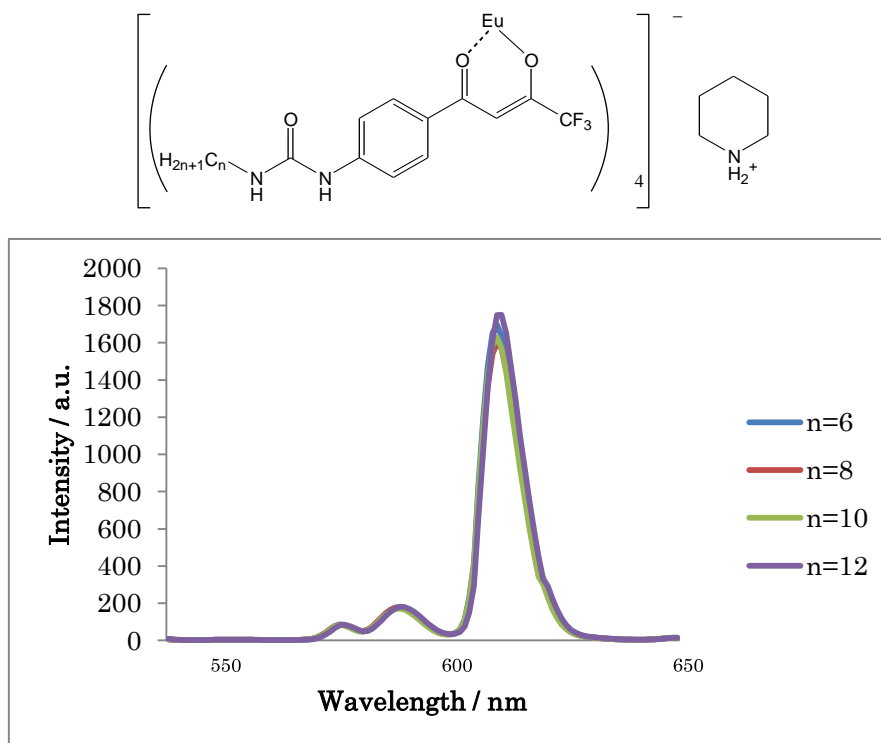


Fig. 13 Fluorescence spectra of Eu complexes having urea units (10^{-5}M , in DMSO)

Table 2-5 Fluorescence spectra of Eu complex				
n	6	8	10	12
Excitation(nm)	366	362	363	368
Emission(nm)	615	615	615	615

ウレア基を有する Eu 錯体の溶液の蛍光スペクトル測定結果より、各錯体の蛍光の相対強度および最大蛍光波長も 615nm でアルキル鎖の長さに依存せずほぼ一定のスペクトル挙動を示した。

下に示した錯体の 10^{-3}M クロロホルム溶液および 3.0wt% クロロホルムゲルの蛍光スペクトル測定を行ったので結果を以下に示す。

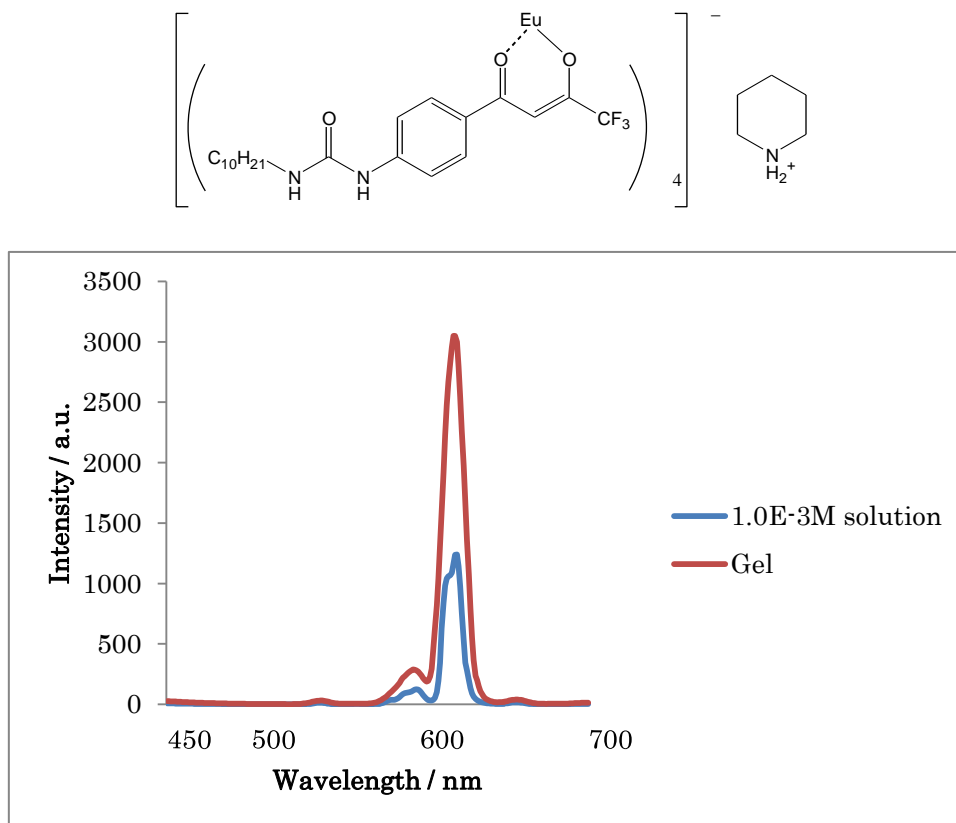


Fig. 14 Fluorescence spectra of Eu complexes having urea units (10^{-3}M solution and 3.0wt% gel, in chloroform, $\lambda_{\text{ex}}=344\text{nm}$, $\lambda_{\text{em}}=615\text{nm}$)

アルキル鎖 $n=10$ のウレア基を有する Eu 錯体の溶液およびゲル状態での蛍光スペクトルを行った。結果はゲル状態の方が溶液状態よりも蛍光の相対強度が強くなっていることが確認された。この理由として Eu 錯体が濃度消光を起こしにくいこと、また GIEE⁴⁾(gelation-induced enhanced emission)によるものであると考えられる。

GIEE : 分子集合体形成により、分子間でのスタッキングと分子内での分子回転が抑制されることでエネルギー損失が減少し、蛍光強度が増大する現象。

・ IR スペクトル測定

アルキル鎖 $n=10$ のウレア基を有する配位子と Eu 錯体の IR スペクトルを行った。

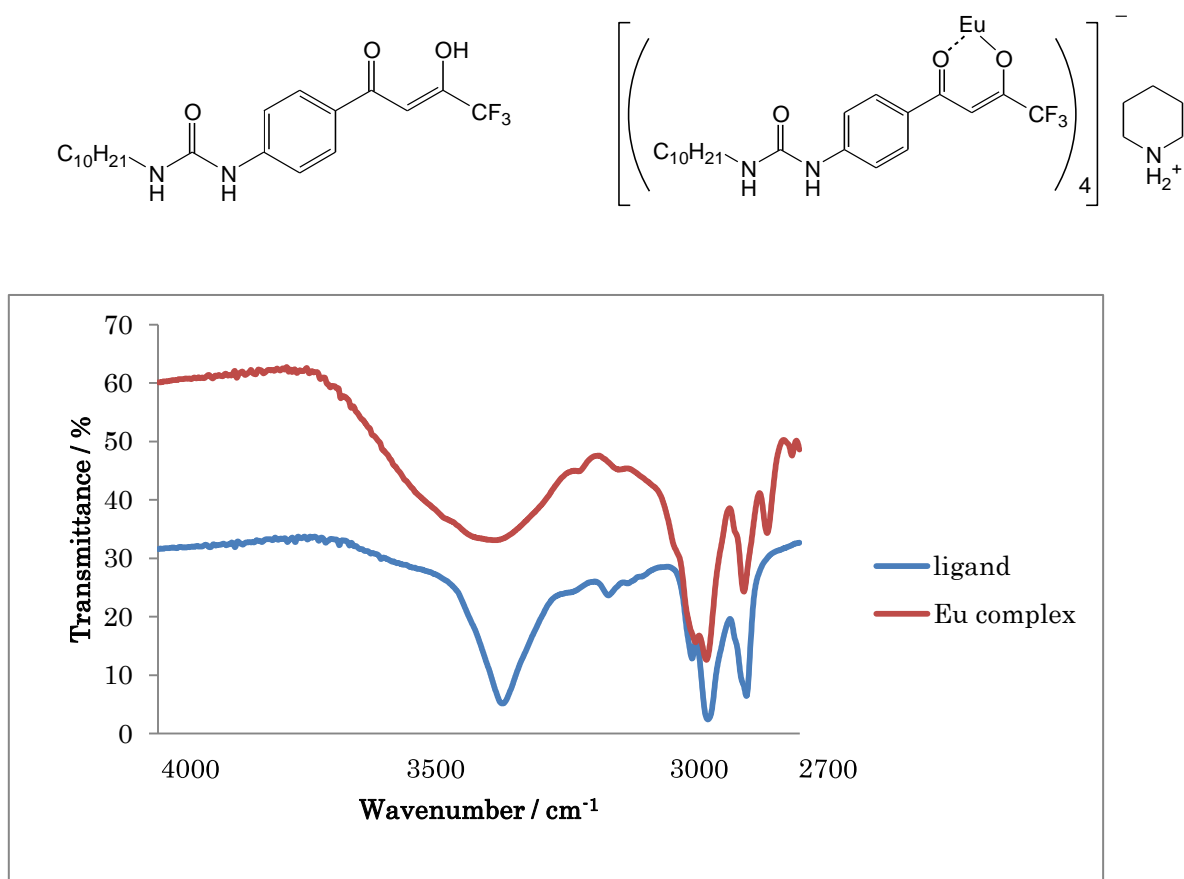


Fig.15 IR spectra of ligand and Eu complex having urea groups in KBr (NH stretching vibration region)

ウレア基を有する配位子と Eu 錯体(アルキル鎖 $n=10$)について IR スペクトル測定を行った。結果は NH 伸縮振動領域に変化が見られ、錯体にすることで配位子のみの場合よりも吸収帯のブロードが観測され、分子間で水素結合が強く働いていることが示唆される。

2-3-5 アミド基を有するユーロピウム錯体との比較

・アミド基を有する Eu 錯体のゲル化実験

2-2 で報告したアミド基を有する Eu 錯体のゲル化実験の結果を以下に示す。

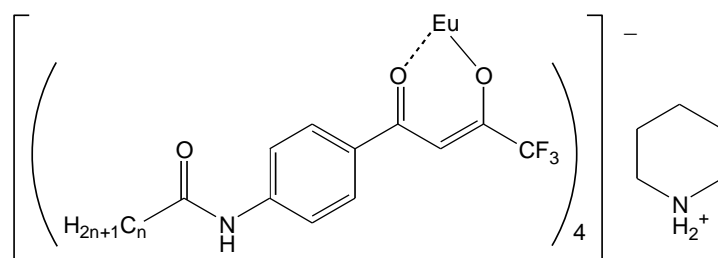


Table 2-6 Gelation test of Eu complex having amide groups
in chloroform-hexane (1:1)

n	weight percent concentration (wt%)			
	5	10	15	20
5	I	I	I	I
7	S	S	S	G
9	S	S	PG	G
11	S	S	PG	G
13	S	S	S	G

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate
PG=Partial Gel

アミド基を有する Eu 錯体のゲル化実験の結果を Table 2-6 に示した。アミド基を有する Eu 錯体はクロロホルム - ヘキサン(1 : 1)の混合溶媒においてのみゲル化が観測された。また、最小ゲル化濃度も 20wt%であり非常に高い値になった。一方、本論文の Table 2-1 に示したウレア基を有する Eu 錯体ではクロロホルム、ベンゼン、トルエンといった単一の溶媒をゲル化可能で、最小ゲル化濃度もアルキル側鎖(n=10)において 6.0wt%以下と低い値を示した。この結果より、ウレア基を有する Eu 錯体の方が多くの溶媒をゲル化できるのでゲル化能が高いことが確認できる。

・アミド基を有する配位子と Eu 錯体の IR スペクトル測定

2-2 で報告したアミド基を有する配位子と Eu 錯体の IR スペクトル測定結果を以下に示す。

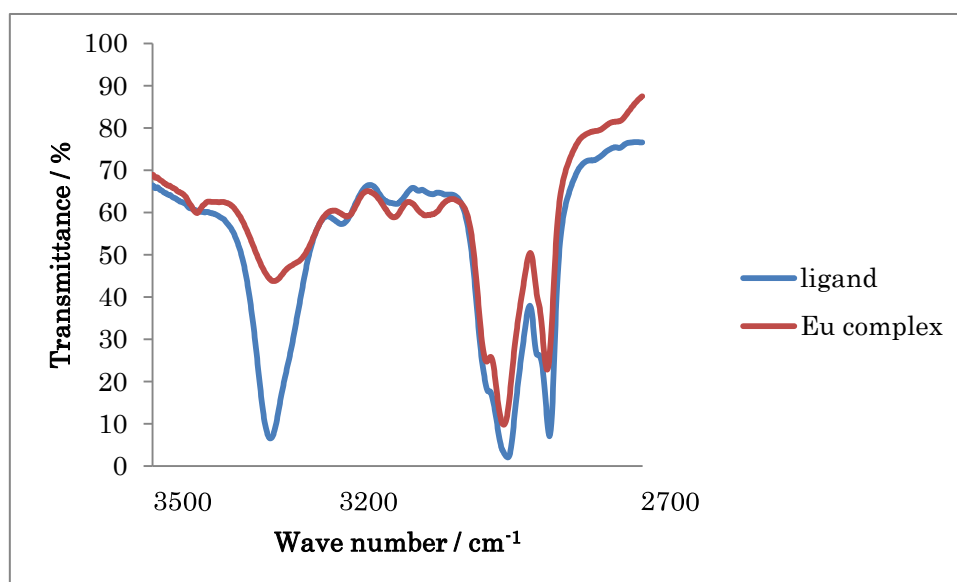
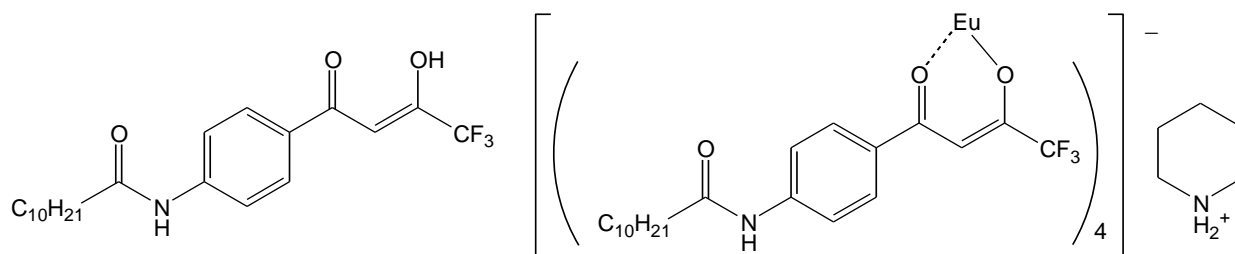
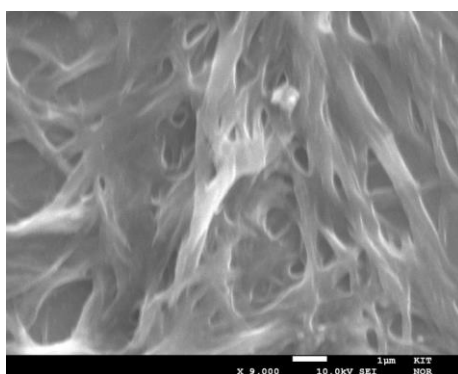
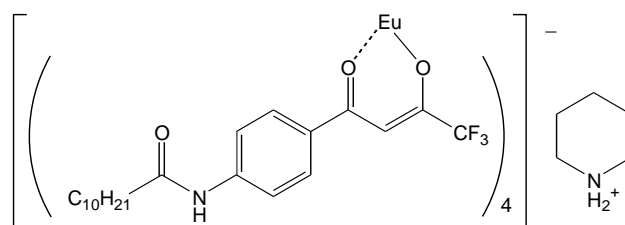


Fig.16 IR spectra of ligand and Eu complex having amide groups in KBr (NH stretching vibration region)

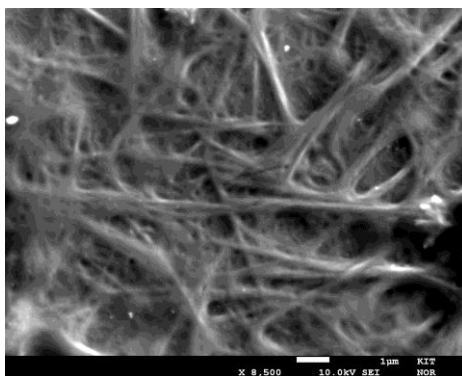
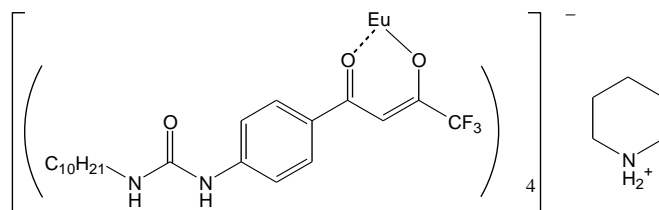
アミド基を有する配位子と Eu 錯体の IR スペクトル測定結果より、錯化に伴う吸収帯のブロード化は若干観測されたが、Fig.15 に示したウレア基を有する配位子と Eu 錯体に比べさほど顕著ではなかった。この結果からもウレア基を有する Eu 錯体の方が分子間で水素結合が強く働いていることが確認できる。

・ SEM 像観察

アミド基およびウレア基を有する Eu 錯体の SEM 像観察を行った。結果を以下に示す。



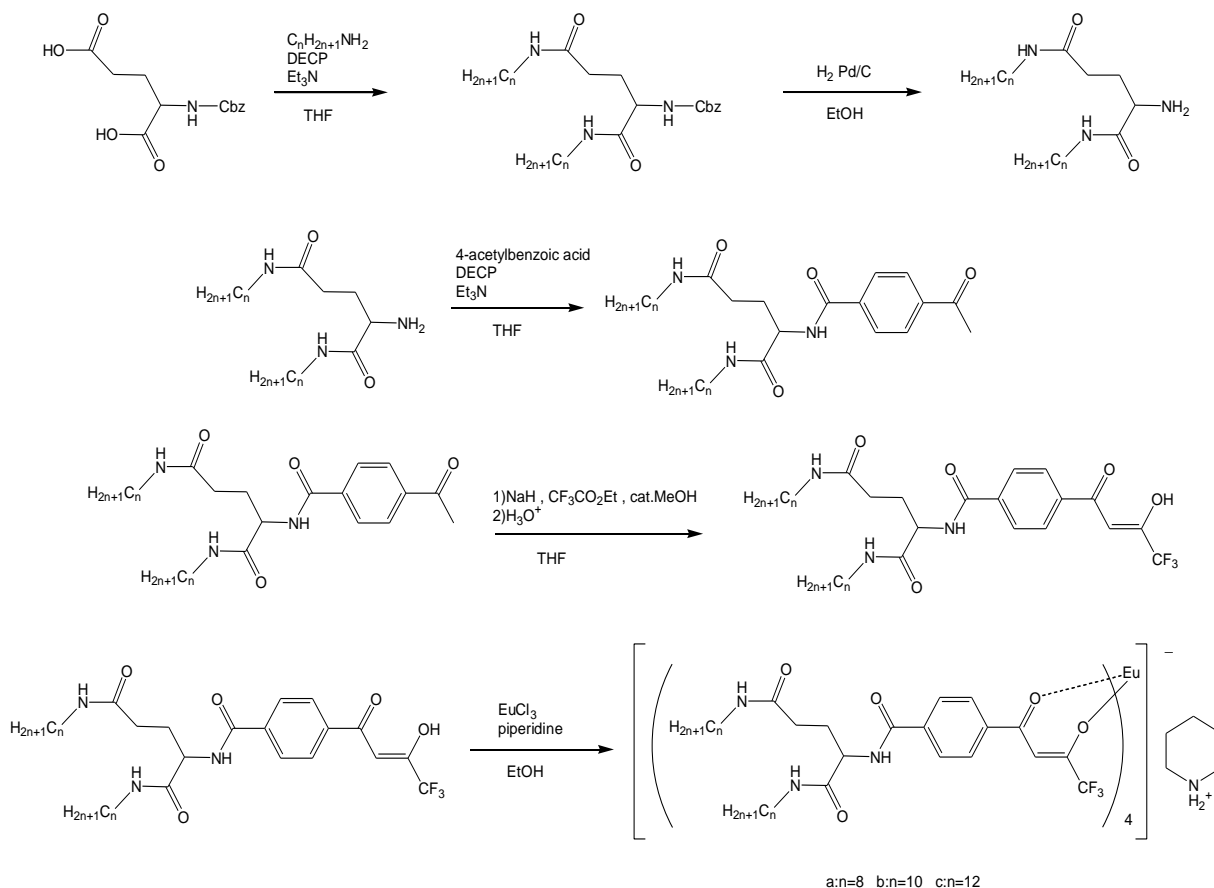
— : 1μm



— : 1μm

2-4 グルタミン酸部位を有する Eu 錯体の合成と特性

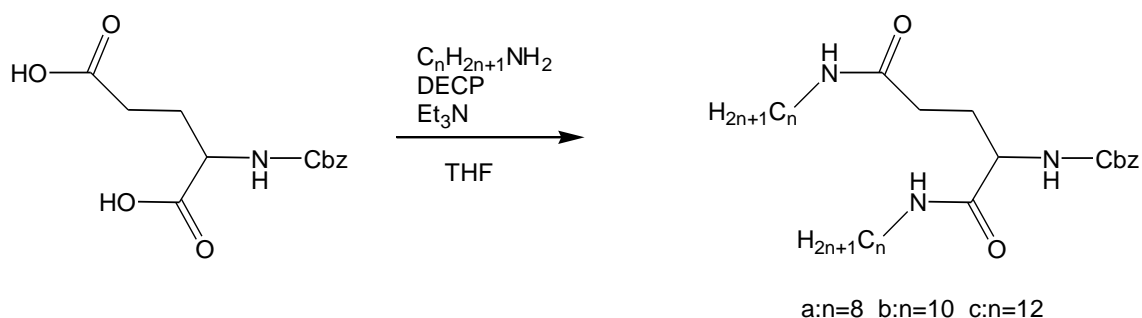
以下に合成スキームを示す。



Scheme 2-3

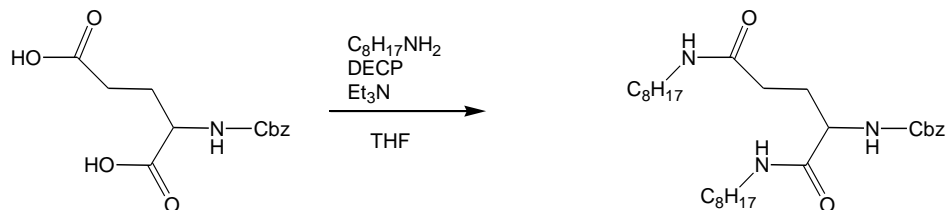
グルタミン酸骨格を有するユーロピウム錯体の合成は上に示した **Scheme 2-3** に従って 5 工程で合成を行った。最初に N-Cbz 保護された L 体のグルタミン酸を出発原料としてアミドの合成を行い、Cbz 基の脱保護、アセチルフェニル体の合成、続いて **Claisen** 縮合により β -ジケトン体(配位子)の合成を行い、 β -ジケトン体(配位子)を塩化ユーロピウムを用いて錯化することで錯体の合成を行った。

2-4-1 N-Cbz 保護グルタミン酸アミドの合成 ⁵⁾



N-Cbz 保護されたグルタミン酸を出発原料としてグルタミン酸アミド誘導体の合成を行った。実験操作として、N-Cbz 保護グルタミン酸と Et_3N を蒸留した THF に溶解させ、アルキルアミンを加えた後、縮合剤の diethylcyanophosphonate を氷浴下に加え、1 日撹拌した(反応中に固体が析出してくるので進行が確認できる)。反応後、溶媒をある程度留去後 NaOH 溶液を加え 1 時間程度撹拌し(グルタミン酸およびシアノリン酸エステルの残渣を除去のため)、固体を吸引濾過で回収し水および HCl 水溶液(Et_3N の除去のため)、飽和食塩水で洗浄することで目的物を得た。反応の注意点としては、diethylcyanophosphonate を加えた際には発熱を伴うので必ず系を冷やしながら行うこと。

(1) benzyl 1,5-bis(octylamino)-1,5-dioxopentan-2-ylcarbamate の合成

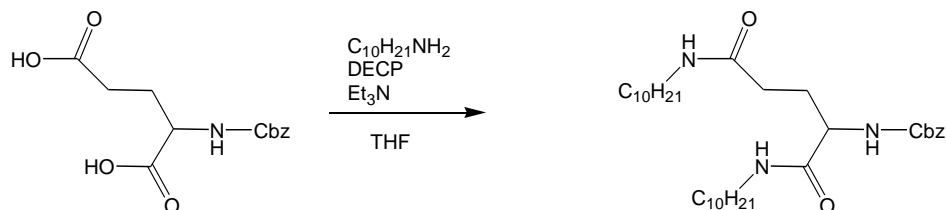


N-carbobenzoxy-L-glutamic acid 5.00g(17.8mmol)と Et₃N 10ml(71mmol)、1-aminoocane 8.03ml(41mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 6.2ml(41mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 8.02g(15.9mmol) 収率 : 89.3%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(20H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.22(4H, -CH₂NH)
4.15(1H, -CH), 5.10(2H, -OCH₂), 7.35(5H, Ar-H)

(2)benzyl 1,5-bis(decylamino)-1,5-dioxopentan-2-ylcarbamate の合成

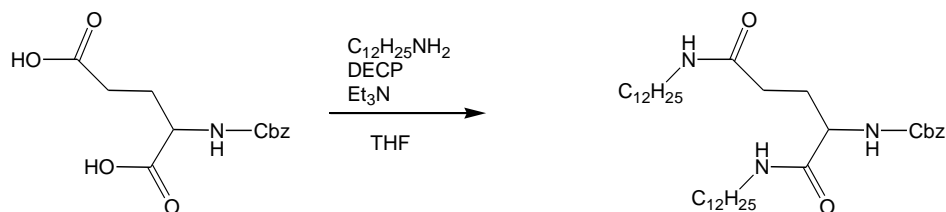


N-carbobenzoxy-L-glutamic acid 5.00g(17.8mmol)と Et₃N 10ml(71mmol)、1-aminodecane 8.03ml(41mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 6.2ml(41mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 10.77g(15.2mmol) 収率 : 85.4%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(28H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.22(4H, -CH₂NH)
4.15(1H, -CH), 5.10(2H, -OCH₂), 7.35(5H, Ar-H)

(3) benzyl 1,5-bis(dodecylamino)-1,5-dioxopentan-2-ylcarbamate の合成

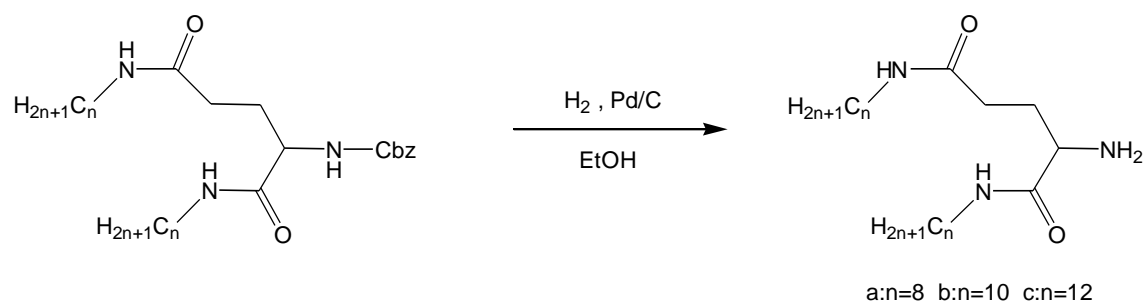


N-carbobenzoxy-L-glutamic acid 5.00g(17.8mmol)と Et_3N 10ml(71mmol)、1-aminododecane 7.58g(40.9mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 6.2ml(41mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 10.21g(16.5mmol) 収率 : 92.1%

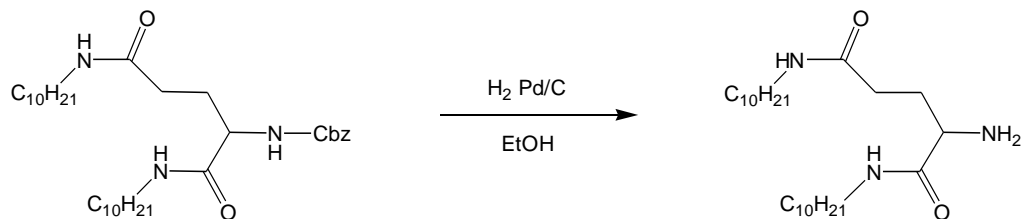
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.88(6\text{H}, -\text{CH}_3)$, $1.25(36\text{H}, -\text{CH}_2)$, $1.49(4\text{H}, -\text{CH}_2)$
 $1.95(2\text{H}, -\text{CH}_2)$, $2.33(2\text{H}, -\text{COCH}_2)$, $3.22(4\text{H}, -\text{CH}_2\text{NH})$
 $4.15(1\text{H}, -\text{CH})$, $5.10(2\text{H}, -\text{OCH}_2)$, $7.35(5\text{H}, \text{Ar-H})$

2-4-2 グルタミン酸アミドのアミノ体の合成



N-Cbz 保護グルタミン酸アミドを出発原料として、パラジウム炭素を触媒とし水素と反応させることで Cbz 基の脱保護を行った。反応は、原料をエタノールに懸濁させ触媒量(5mol%程度)のパラジウム炭素を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流を行って合成した。反応の進行は TLC のスポット消失(生成物はスポットが見えない)で確認しパラジウム炭素をろ過して溶液を放冷して析出した固体を回収して目的物を得た。

(1) 2-amino-N¹,N⁵-dioctylpentanediamide の合成

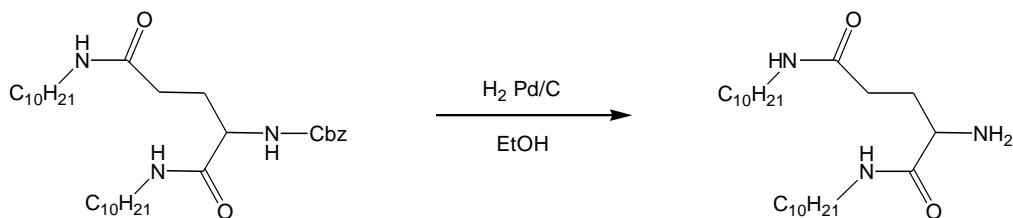


benzyl 1,5-bis(octylamino)-1,5-dioxopentane-2-carboxylate 8.02g(15.9mmol) を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を再結晶することで白色固体を得た。

収量 : 3.03g(8.19mmol) 収率 : 51.5%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(20H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.22(4H, -CH₂NH)
3.43(2H, -NH₂), 4.15(1H, -CH)

(2) 2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide の合成

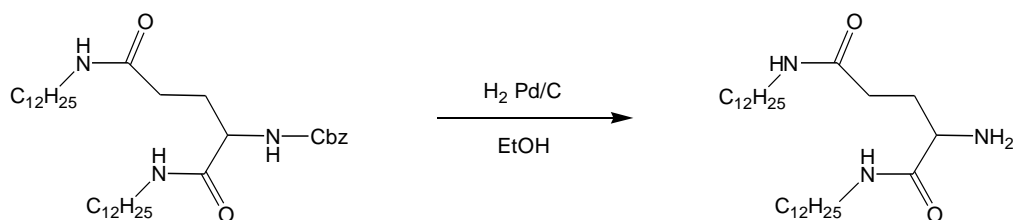


benzyl 1,5-bis(decylamino)-1,5-dioxopentane-2-carboxylate 10.77g(15.2mmol) を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を再結晶することで白色固体を得た。

収量 : 4.46g(8.11mmol) 収率 : 53.4%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(28H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.22(4H, -CH₂NH)
3.43(2H, -NH₂), 4.15(1H, -CH)

(3) 2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide の合成



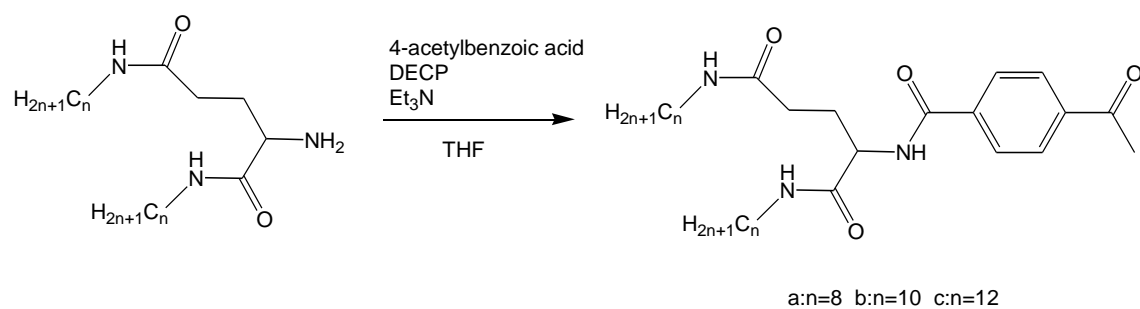
benzyl 1,5-bis(dodecylamino)-1,5-dioxopentan-2-ylcarbamate

10.21g(16.5mmol)を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を再結晶することで白色固体を得た。

収量 : 4.76g(9.88mmol) 収率 : 62.2%

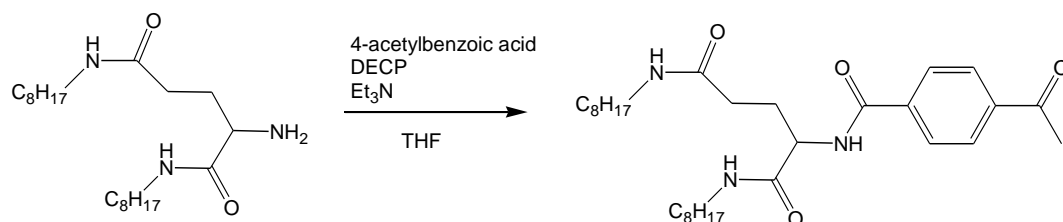
¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(36H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
 1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.22(4H, -CH₂NH)
 3.43(2H, -NH₂), 4.15(1H, -CH)

2-4-3 グルタミン酸アミドのアセチルフェニル体の合成



グルタミン酸アミドのアミノ体を出発原料としてグルタミン酸アミドのアセチルフェニル体の合成を行った。反応操作は 2-4-1 節で述べた方法と同様にして合成を行った。

(1) 2-(4-acetylbenzamide)- N¹,N⁵-didecylpentanediamide の合成

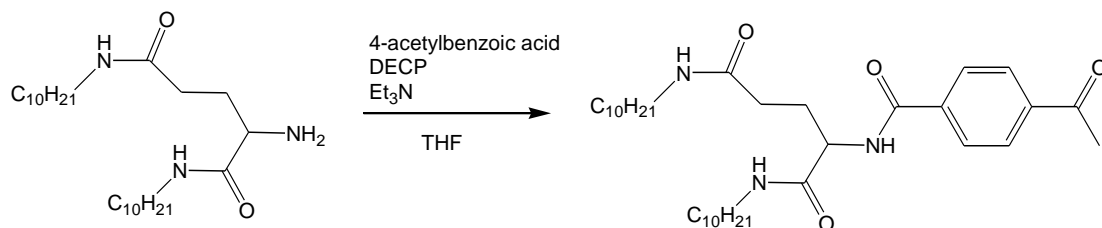


4-acetylbenzoic acid 0.77g(4.70mmol)と Et₃N 1.5ml(6.12mmol)、
2-amino-N¹,N⁵-dioctylpentanediamide 2.00g(5.41mmol)を THF に溶解させ、
氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.1ml(5.62mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒
をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固
体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 2.12g(4.11mmol) 収率 : 75.9%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(20H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 2.65(3H, -COCH₃)
3.26(4H, -CH₂NH), 4.17(1H, -CH), 8.00(4H, Ar-H)

(2) 2-(4-acetylbenzamide)- N¹,N⁵-didecylpentanediamide の合成

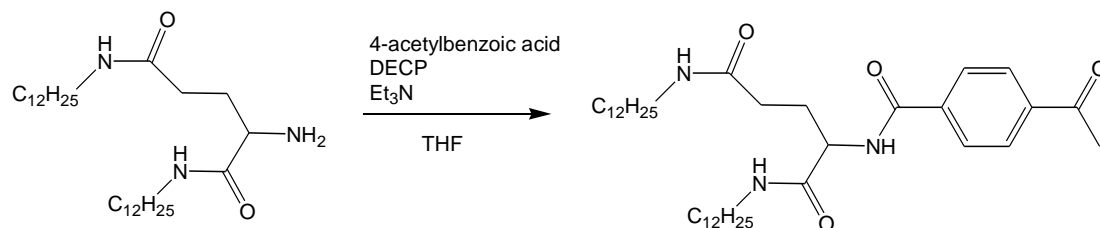


4-acetylbenzoic acid 0.77g(4.70mmol)と Et₃N 2.3ml(9.39mmol)、
2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide 2.00g(4.69mmol)を THF に溶解させ、
氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.0ml(5.11mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒
をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固
体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 2.25g(3.93mmol) 収率 : 83.8%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(28H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 2.65(3H, -COCH₃)
3.26(4H, -CH₂NH), 4.17(1H, -CH), 8.00(4H, Ar-H)

(3) 2-(4-acetylbenzamide)- N¹,N⁵-didodecylpentanediamide の合成

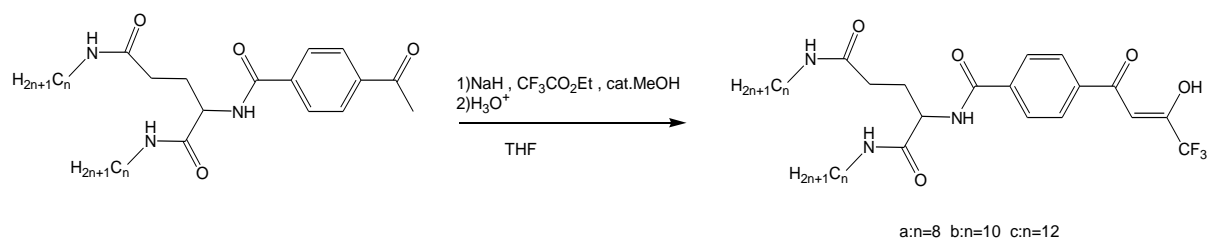


4-acetylbenzoic acid 0.77g(4.70mmol)と Et₃N 1.1ml(4.62mmol)、
2-amino-N¹,N⁵-didodecylpentanediamide 2.00g(4.15mmol)を THF に溶解させ、
氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.0ml(5.11mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒
をある程度減圧下留去後、1M NaOH 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固
体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 2.13g(3.39mmol) 収率 : 81.7%

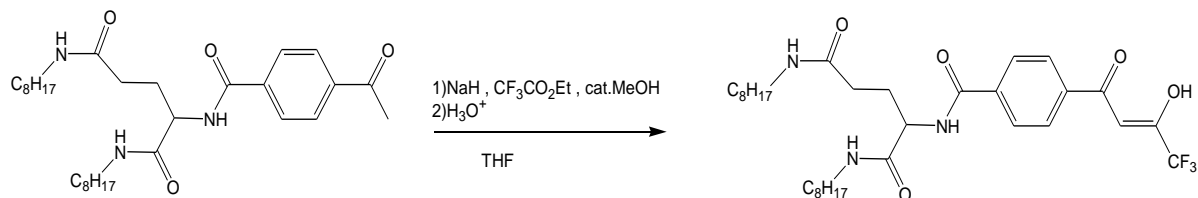
¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(36H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 2.65(3H, -COCH₃)
3.26(4H, -CH₂NH), 4.17(1H, -CH), 8.00(4H, Ar-H)

2-4-4 グルタミン酸アミド部位を有する β -ジケトン体(配位子)の合成



グルタミン酸アミドのアセチルフェニル体を出発原料としてグルタミン酸アミド部位を有する β -ジケトン体(配位子)の合成を行った。反応操作は 2-2-2 節で述べた方法と同様にして合成した。原料が溶けにくい場合は、脱水 **DMF** を加えて完全に溶解させた状態で反応させる、または加熱還流を行いながら反応を行うこと。

(1)N¹,N⁵-dioctyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide の合成

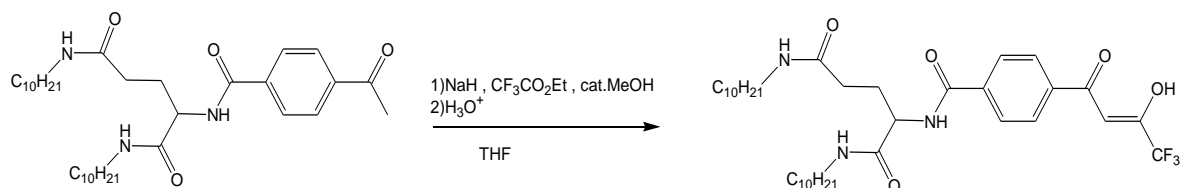


N₂ 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、2-(4-acetylbenzamide)-N¹,N⁵-dioctylpentanediamide 1.50g(2.91mmol)、CF₃CO₂Et 0.6ml(5.25mmol) を入れ、4 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 1.65g(2.68mmol) 収率 92.0%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.25(20H, -CH₂), 1.49(4H, -CH₂)
1.95(2H, -CH₂), 2.33(2H, -COCH₂), 3.26(4H, -CH₂NH)
4.17(1H, -CH), 6.61(1H, α-H), 8.03(4H, Ar-H)

(2)N¹,N⁵-didecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide の合成

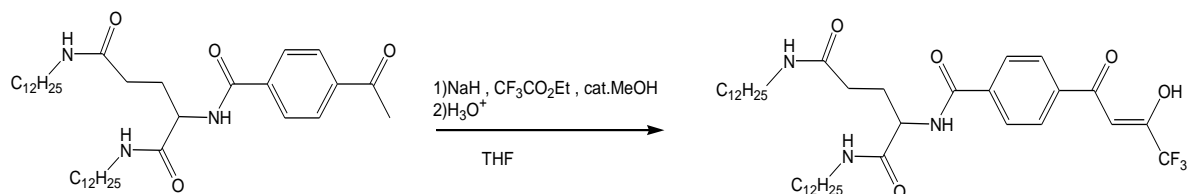


N₂ 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、2-(4-acetylbenzamide)-N¹,N⁵-didecylpentanediamide 2.00g(3.14mmol)、CF₃CO₂Et 0.6ml(5.25mmol) を入れ、4 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して黄色固体を得た。

収量 1.84g(2.76mmol) 収率 78.9%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.88(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.25(28\text{H}, -\text{CH}_2), 1.49(4\text{H}, -\text{CH}_2)$
1.95(2H, $-\text{CH}_2$), 2.33(2H, $-\text{COCH}_2$), 3.26(4H, $-\text{CH}_2\text{NH}$)
4.17(1H, $-\text{CH}$), 6.61(1H, $\alpha\text{-H}$), 8.03(4H, Ar-H)

(3)N¹,N⁵-didodecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide の合成



N₂ 気流下、NaH 2.0g(83.3mmol) をヘキサンで脱脂した。そこに THF と触媒量の MeOH を加えた後、2-(4-acetylbenzamide)-

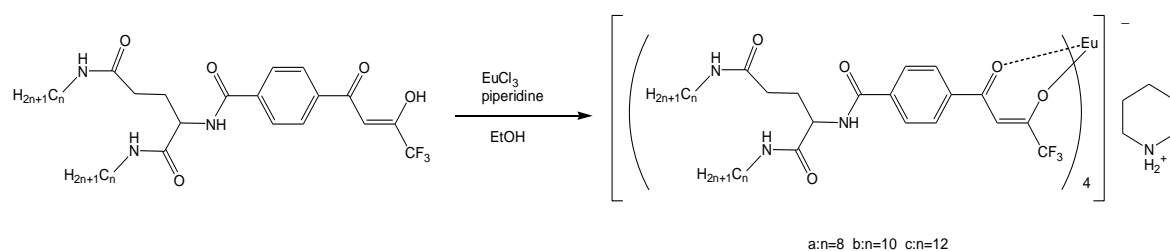
N¹,N⁵-didodecylpentanediamide 1.50g(2.39mmol)、CF₃CO₂Et

0.5ml(4.20mmol) を入れ、4 時間攪拌した。水により NaH を失活させ、10%HCl を用いて酸性にし、塩化メチレンで抽出、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して褐色固体を得た。

収量 1.35g(1.86mmol) 収率 77.8%

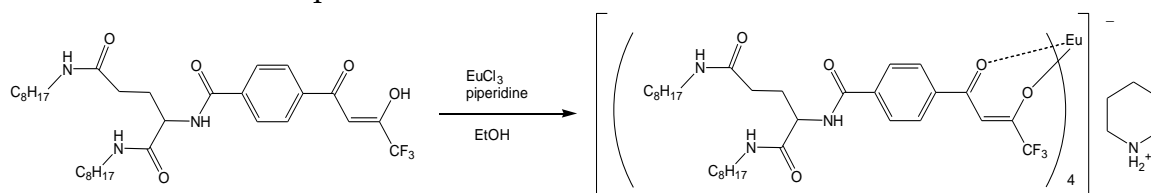
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.88(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.25(32\text{H}, -\text{CH}_2), 1.49(4\text{H}, -\text{CH}_2)$
1.95(2H, $-\text{CH}_2$), 2.33(2H, $-\text{COCH}_2$), 3.26(4H, $-\text{CH}_2\text{NH}$)
4.17(1H, $-\text{CH}$), 6.61(1H, $\alpha\text{-H}$), 8.03(4H, Ar-H)

2-4-5 グルタミン酸骨格を有するユーロピウム錯体の合成



グルタミン酸部位を有する配位子を出発原料としてグルタミン酸骨格を有するユーロピウム錯体の合成を行った。合成方法は 2-2-3 節で述べた方法と同様にして合成を行った。

(1) tetrakis(N¹,N⁵-dioctyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide)Europate(III)の合成

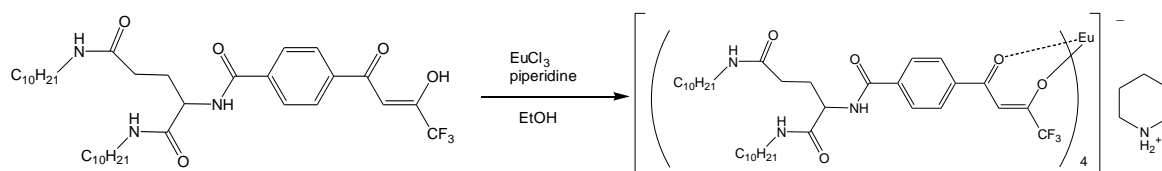


N¹,N⁵-dioctyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide 1.00g(1.63mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl₃ 0.11g(0.41mmol) と piperidine 0.16ml(1.63mmol) を加え 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水で洗浄後褐色固体を得た。

収量 0.77g(0.29mmol) 収率 70.2%

MS m/z: 2070 (3Ligand+Eu+piperidine)

(2)tetrakis(N¹,N⁵-didecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide)Europate(III)の合成

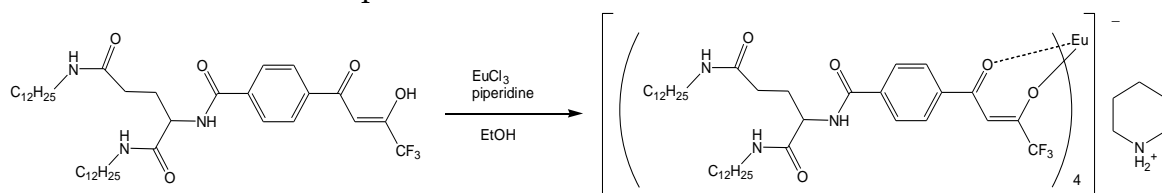


N¹,N⁵-didecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide 1.00g(1.50mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl₃ 0.10g(0.38mmol) と piperidine 0.15ml(1.50mmol) を加え 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水で洗浄後褐色固体を得た。

収量 0.78g(0.27mmol) 収率 72.0%

MS m/z: 2238 (3Ligand+Eu+piperidine)

(3) tetrakis(N¹,N⁵-didodecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide)Europate(III)の合成



N¹,N⁵-didodecyl-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoyl)benzamide)pentanediamide 1.00g(1.38mmol) を EtOH に溶解し、この溶液にあらかじめ EtOH に溶解した EuCl₃ 0.10g(0.37mmol) と piperidine 0.14ml(1.38mmol) を加え 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し水で洗浄後褐色固体を得た。

収量 0.67g(2.76mmol) 収率 57.8%

MS m/z: 2406 (3Ligand+Eu+piperidine)

2-4-6 ゲル化能の評価

・Eu 錯体のゲル化実験

以下の錯体のゲル化実験を行った。結果を Table 4-1 に示す。

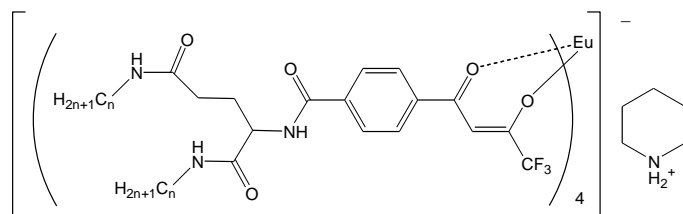


Table 2-7 Gelation test of Eu complexes having glutamic acid skeleton

Solvent	n=8	n=10	n=12
EtOH	S	S	S
Hexane	I	I	I
DMSO	S	S	S
Cyclohexane	I	I	I
CHCl ₃	S	S	S
Benzene	G(8.0wt%)	G(5.0wt%)	G(7.0wt%)
Toluene	G(10.0wt%)	G(5.0wt%)	G(8.0wt%)

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate

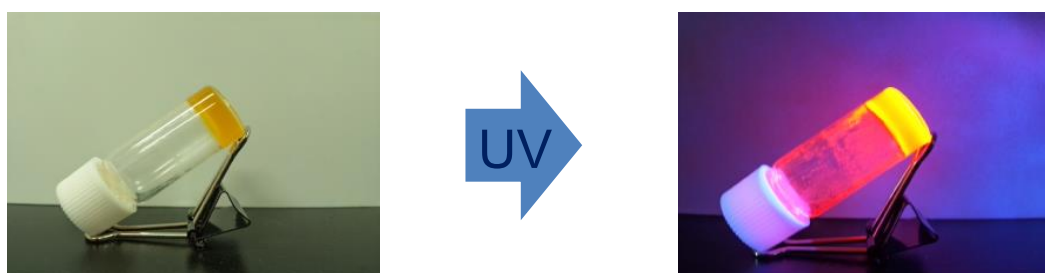
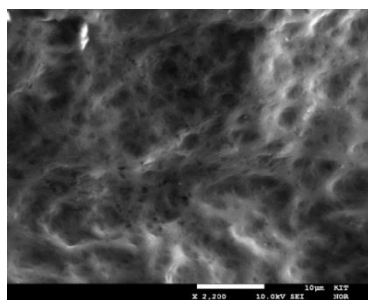
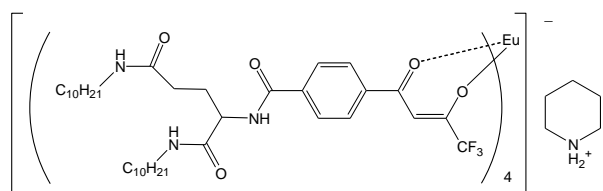


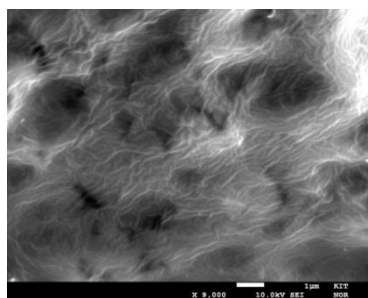
Fig. 17 Eu complex gel (n=10, 5.0wt%, in benzene)

・ SEM 像観察

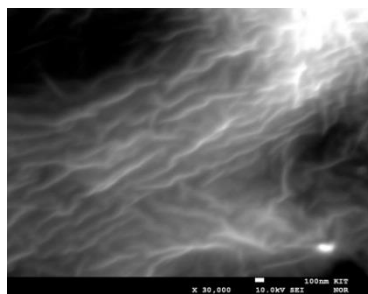
n=10 の錯体の SEM 像観察結果を以下に示す。



2200 倍



9000 倍



30000 倍

・配位子のゲル化実験

配位子でも同様にしてゲル化実験を行った。結果を Table 4-2 に示す。

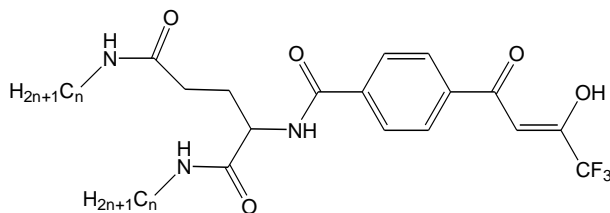


Table 2-8 Gelation test of ligands having glutamic acid skeleton

Solvent	n=8	n=10	n=12
EtOH	S	S	S
Hexane	I	I	I
DMSO	S	S	S
Cyclohexane	I	I	I
CHCl ₃	S	S	S
Benzene	G(2.4wt%)	G(1.2wt%)	G(2.5wt%)
Toluene	G(1.9wt%)	G(1.2wt%)	G(2.4wt%)

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate



Fig.18 Gel of ligand (n=10, 1.2wt%, in toluene)

Eu 錯体と同様に配位子でもゲル化能の評価を行ったところ、n=8~12 の配位子でもゲル化が見られた。ゲル化可能な溶媒はベンゼンとトルエンで最小ゲル化濃度は n=10 の配位子で 1.2wt%であった。

・アセチル体のゲル化実験

アセチル体でも同様にゲル化実験を行った。結果を Table 4-3 に示す。

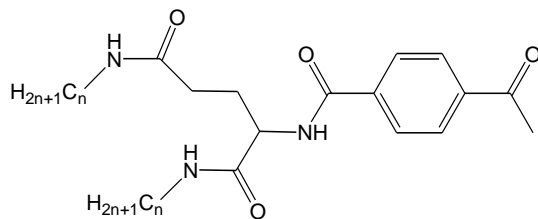


Table 2-9 Gelation test of acetylphenyl derivatives

Solvent	n=8	n=10	n=12
EtOH	P	P	P
Hexane	I	I	I
DMSO	S	S	S
Cyclohexane	I	I	I
CHCl ₃	S	S	S
Benzene	G(2.5wt%)	G(1.8wt%)	G(2.0wt%)
Toluene	G(4.0wt%)	G(3.5wt%)	G(2.5wt%)

G = Gelation S = Solution I = Insoluble P= Precipitate



Fig.19 Gel of acetylphenyl derivative (n=10, 1.8wt%, in benzene)

Eu 錯体と同様にアセチル体でもゲル化能の評価を行ったところ、n=8~12 の配位子でもゲル化が見られた。ゲル化可能な溶媒はベンゼンとトルエンで最小ゲル化濃度は n=10 の配位子で 1.8wt%であった。

・ゲル化能についての考察

今回合成したグルタミン酸骨格を用いた **Eu** 錯体はベンゼン、トルエンをゲル化できることが確認された。アミド基を 1 つ有するものと比較して単一溶媒をゲル化できる点、またアルキル鎖長が短いものでもゲル化したのでゲル化能の向上が確認できた。さらに興味深いことに配位子でもゲル形成が確認でき、最小ゲル化濃度も低い重量パーセントでゲル化した。今回用いたグルタミン酸は D,L 混合物でなく **L** 体のみのものを用いたため、分子配列および分子集合体形成に影響を与えているのではないかと考えられる。

一方、**Eu** 錯体について配位構造⁶⁾に着目すると、**cone** 型構造以外にも **Fig. 20** に示したような配位構造が想定される。錯形成の際に 2 か所の長鎖アルキル鎖の立体反発が配位構造に影響し配位異性体の混合物が生成したと考えられる。他にも 2 か所の長鎖アルキル鎖の立体障害により、分子間での水素結合形成が困難になることが考えられる。この結果より分子集合体形成には分子配列が制御されていることが重要であると考えられる。

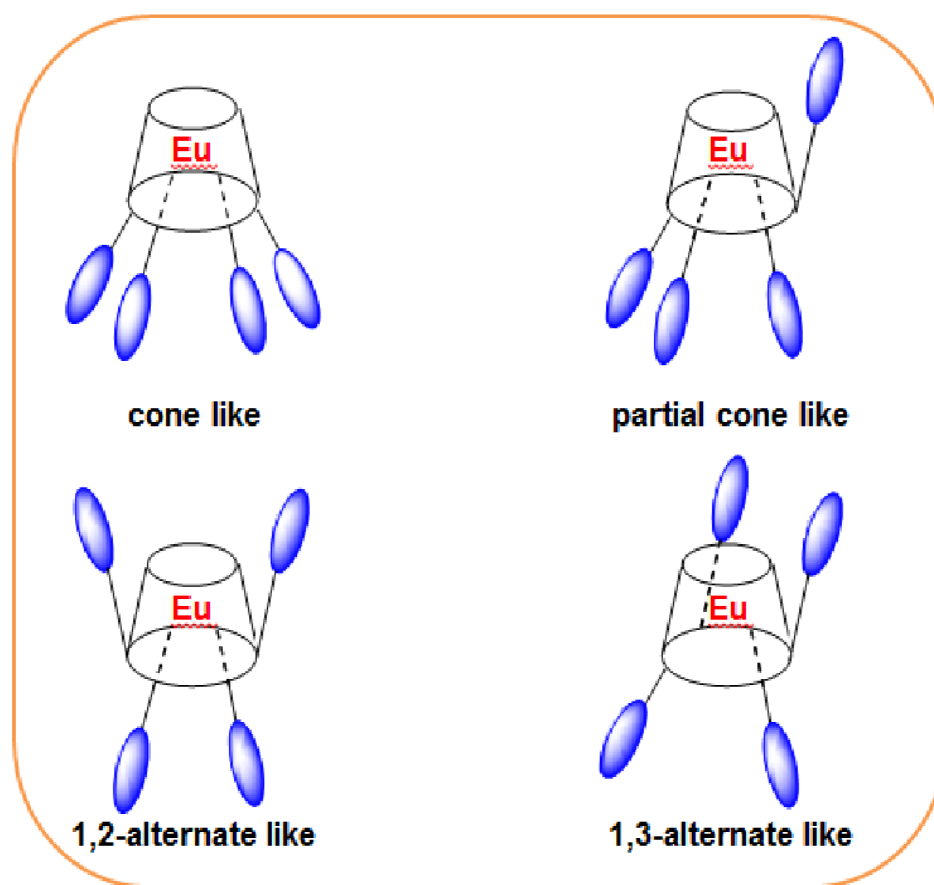


Fig. 20 Assumable coordination structures of Eu complex

また、ベンゼン、トルエンにおける最小ゲル化濃度をモル濃度に換算して配位子と錯体の比較を行った。

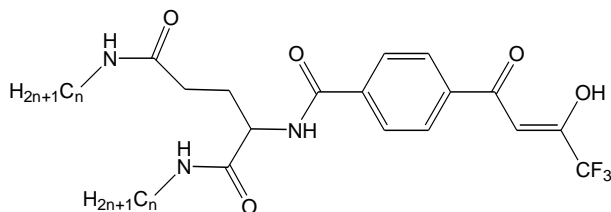


Table 2-10 Minimum gelation concentration of ligands

Solvent	n=8	n=10	n=12
Benzene	G(34.5mM)	G(15.7mM)	G(30.4mM)
Toluene	G(26.9mM)	G(15.6mM)	G(28.7mM)

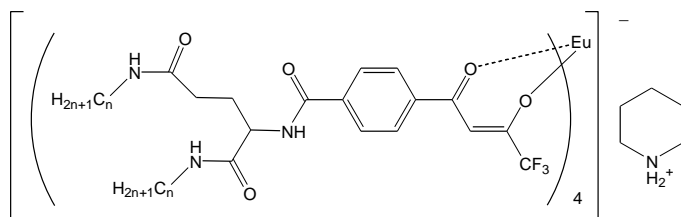


Table 2-11 Minimum gelation concentration of Eu complexes

Solvent	n=8	n=10	n=12
Benzene	G(26.2mM)	G(14.8mM)	G(19.7mM)
Toluene	G(32.3mM)	G(14.9mM)	G(22.2mM)

最小ゲル化濃度におけるモル濃度の比較を行ったところ、配位子と錯体に大きな違いは見られなかったが、錯体の場合には配位子が 4 分子存在しているため実質的にゲル化濃度は高いことがわかる。

• UV-vis スペクトル測定

Ligand の UV-vis スペクトル測定

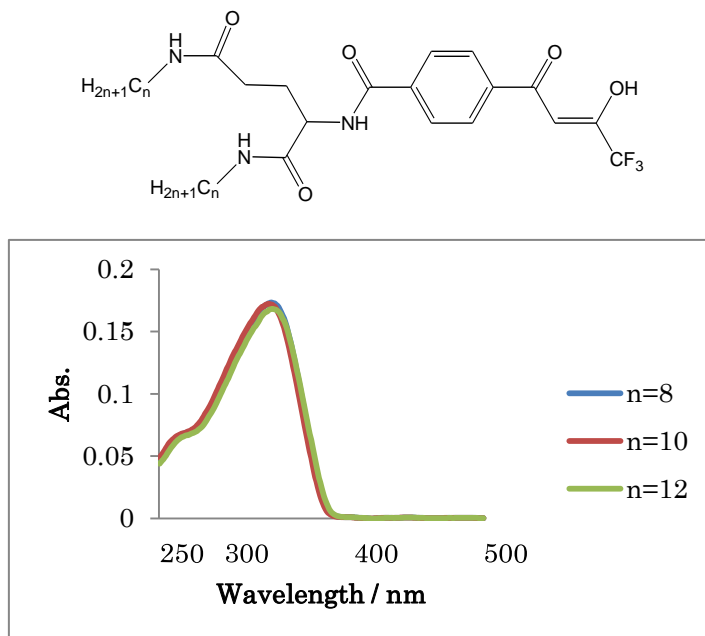


Fig. 21 UV-vis spectra of ligands having triamide groups
(10⁻⁵M, in dichloromethane)

Eu 錯体の UV-vis スペクトル測定

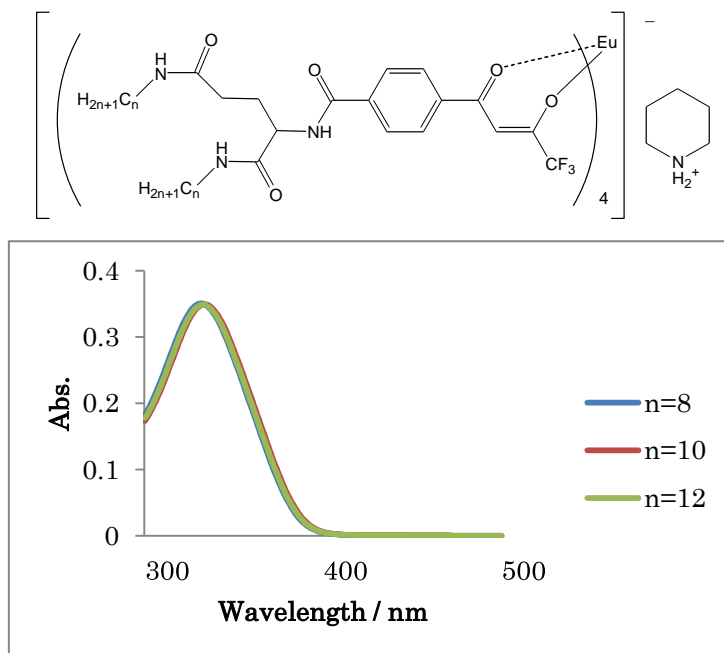


Fig. 22 UV-vis spectra of Eu complexes having triamide groups
(10⁻⁵M, in dichloromethane)

Table 2-12 Maximum absorption wavelength of ligand

n	8	10	12
$\lambda_{\max}(\text{nm})$	336	334	337

Table 2-13 Maximum absorption wavelength of Eu complex

n	8	10	12
$\lambda_{\max}(\text{nm})$	331	333	332

トリアミド部位を有する配位子と Eu 錯体の UV-vis スペクトル結果を Table 2-12 と Table 2-13 に示した。ウレア基を有する配位子と Eu 錯体の同様の傾向が見られ、錯化することでわずかではあるがブルーシフトが観測された。

・ 蛍光スペクトル測定

Ligand の UV-vis スペクトル測定

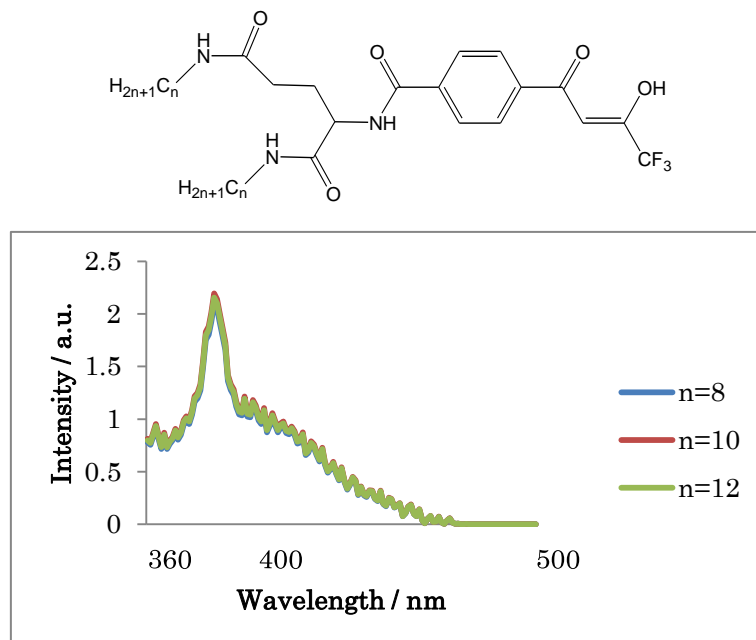


Fig.23 Fluorescence spectra of ligands having triamide groups
(10⁻⁵M, in dichloromethane)

Eu 錯体の UV-vis スペクトル測定

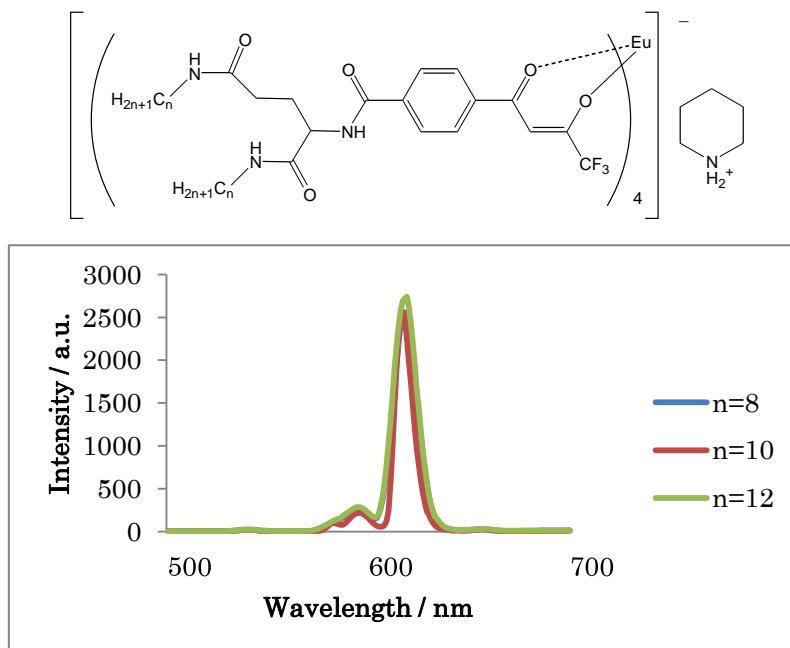


Fig.24 Fluorescence spectra of Eu complexes having triamide groups
(10⁻⁵M, in dichloromethane)

Table 2-14 Maximum emission wavelength of ligands

n	8	10	12
Excitation(nm)	342	342	342
Emission(nm)	384	384	384

Table 2-15 Maximum emission wavelength of Eu complexes

n	8	10	12
Excitation(nm)	339	339	334
Emission(nm)	615	615	615

トリアミド部位を有する配位子と Eu 錯体の蛍光スペクトル結果を Table 2-14 と Table2-15 に示した。配位子ではほとんど蛍光が観測されず、錯体では 615nm に強い赤色蛍光が観測された。

・ IR スペクトル測定

n=10 のアセチル体、配位子、Eu 錯体の IR スペクトル比較

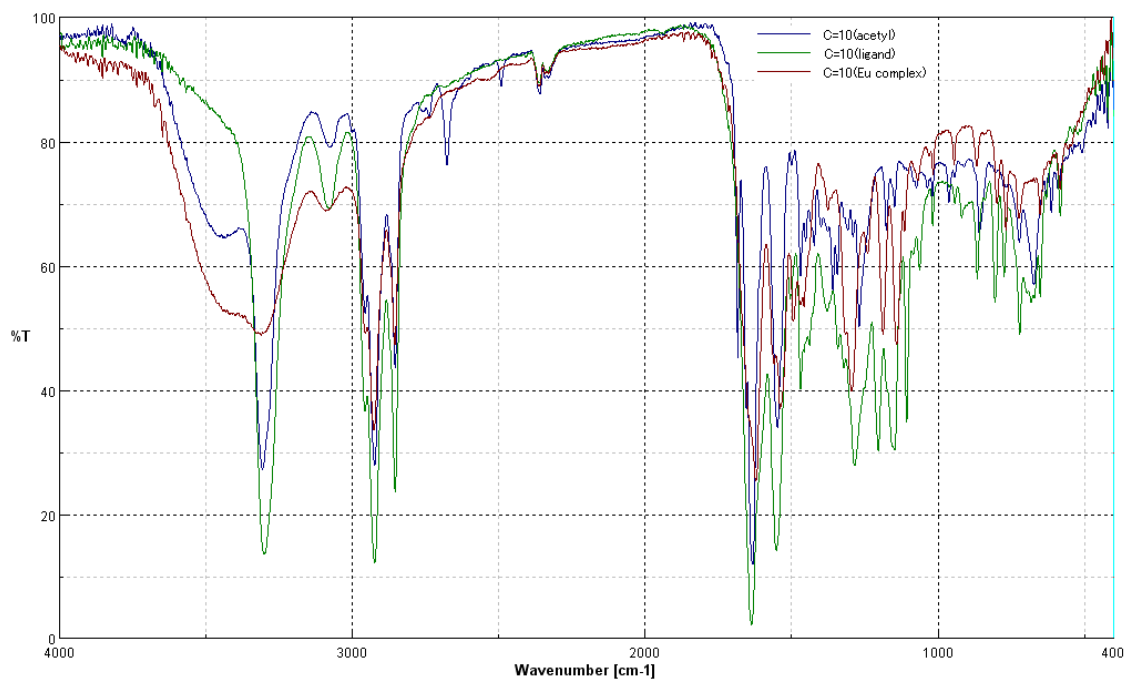


Fig.25 IR spectra of acetylphenyl derivative, ligand, and Eu complex having triamide group in KBr (n=10)

Fig. 2-16 に n=10 のアセチル体、配位子および Eu 錯体の IR スペクトル測定結果を示した。アセチル体、配位子では NH 伸縮振動に強い吸収が見られ、錯体ではアセチル体、配位子とほぼ同じ位置に中程度の吸収でブロードした吸収が見られた。また、ウレア基を有する錯体とは異なり、吸収帯のシフトにあまり変化が見られなかった。

2-5 結論

本章では、アミド基、ウレア基、グルタミン酸アミドを基本骨格とした **Eu** 錯体の合成とゲル化能の評価を行った。

アミド基を有する **Eu** 錯体では、 $n=9$ よりアルキル側鎖の長い化合物でクロロホルム：ヘキサン=1：1 の混合溶媒においてのみゲル化を確認できたものの、最小ゲル化濃度も 20wt% と高い結果が得られた。ウレア基を有する **Eu** 錯体では、 $n=10$ のものでクロロホルム溶媒中で 3.0wt% とアミド基を有する **Eu** 錯体と比較して、非常に低いゲル化濃度を示した。この結果は、アミド基よりもウレア基のほうがより高い水素結合能を有していることが反映していると考えられる。また、ウレア基を有する **Eu** 錯体は、アルキル鎖が短くなるにつれ、種々の有機溶媒に対する溶解性の低下が確認できた。グルタミン酸アミドを有する **Eu** 錯体は $n=8\sim 12$ のアルキル側鎖を有するすべての錯体で、ベンゼンとトルエンでゲル形成を確認した。最小ゲル化濃度は $n=10$ の錯体で、ベンゼンとトルエンの両方の溶媒で 5.0wt% であった。さらに、興味深いことに配位子とアセチル体でもゲル化を確認し、最小ゲル化濃度は錯体のそれよりも低い値になった。この結果より、今回用いたグルタミン酸は D,L 混合物でなく L 体のみのものを用いたため、分子配列および分子集合体形成に影響を与えているのではないかと考えられる。**Eu** 錯体については、いくつかの配位構造が想定されるため配位異性体の混合物が生成したと考えられる。この結果より分子集合体形成には分子配列が制御されていることが重要であると考えられる。

参考文献

- 1) a) 松本和子, 希土類元素の化学, 朝倉書店(2008)
b) S. Cotton, *Lanthanide and Actinide Chemistry*, 2006, John Wiley & Sons
- 2) a) J. Yuan, K. Matsumoto, H. Kimura, *Anal. Chem.*, **1998**, 70, 596
b) P.R. Selvin, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **2002**, 31, 275
c) V.-M. Mikkala, M. Helenius, I. Hemmilä, J. Kankare, H. Takalo, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1361
d) G.F. de Sa, O.L. Malta, D. de Mello Donega, A.M. Simas, P.L. Longo, P.A. Santacruz, E.F. da Silva Jr., *Coord. Chem.*, **2000**, 196, 165
e) O.L. Malta, H.F. Brito, J.F.S. Menezes, F.R. Goncalves e Silva, S. Alves Jr., F.S. Farias Jr., A.V.M. Andrade, *J. Lumin.*, **1997**, 75, 255
- 3) H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26 (9) 894–895
- 4) S.Y. Park *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 7437–7447
- 5) Robert E. Bachman, Anthony J. Zuccherro, and Jamie L. Robinson, *Langmuir*, **2012**, 28, 27–30
- 6) Moriguchi T., Hirotsaki S., Jalli V., Tsuge A., Yoza K., *Crystals*, **2017**, 7 (3), 85

第 3 章 フェロセン部位を有する酸化還元応答型ゲル化剤の合成と

評価

3-1 序論

フェロセンは、1951 年に Pauson¹⁾らによって発見されており、1952 年に Wilkinson²⁾、Fischer³⁾らによってその構造が η^5 のサンドイッチ構造を取っていることが報告されている。フェロセンの重要な化学的特性の 1 つとして酸化還元特性があり、Fe(II)、Fe(III)間で 1 電子の可逆的な酸化還元が可能なのが挙げられる⁴⁾。また、フェロセン誘導体は、材料科学⁵⁾や医療⁶⁾、有機金属触媒の配位子⁷⁾、分子機械⁸⁾といった分野において様々に応用されている。近年では、ポリマー中にフェロセンを担持させ、 α -CD や β -CD を有するポリマーとの組み合わせでフェロセンの酸化還元の利用した自己修復材料への応用も報告されている⁹⁾。

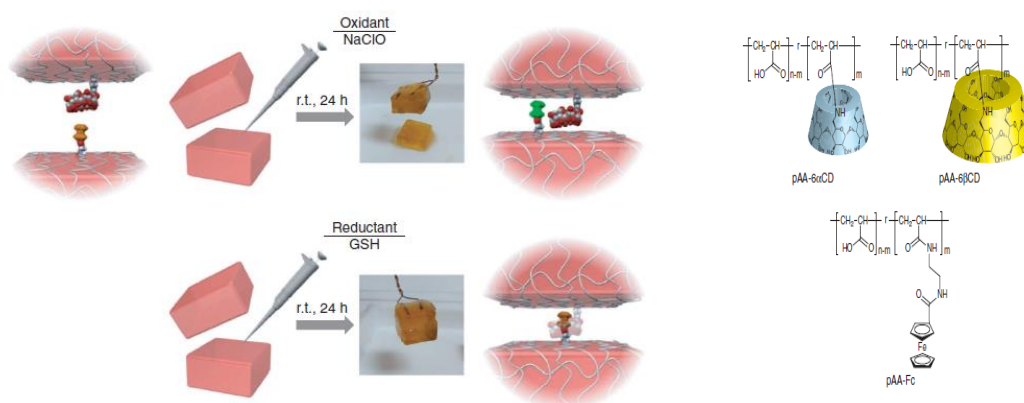


Fig. 1 Redox-responsive healing experiment of the pAA-6 β CD/pAA-Fc hydrogel using oxidizing/reducing agents.⁹⁾

そこで本章では、Fig.2 に示したようなフェロセンの酸化還元を利用した新規刺激応答型ゲル化剤の合成と評価について述べる。

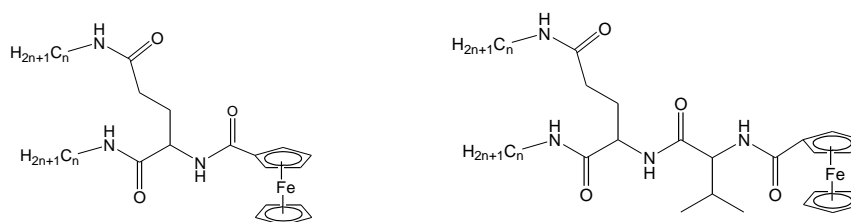
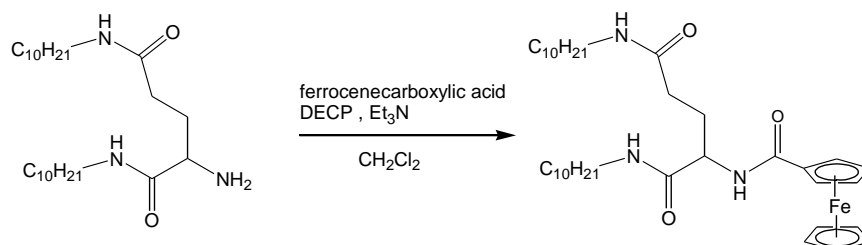


Fig.2 Glu-Fc and GluVal-Fcs

3-2 フェロセン部位を有する酸化還元応答型ゲル化剤の合成

3-2-1 Glu-Fc の合成とゲル化能の評価

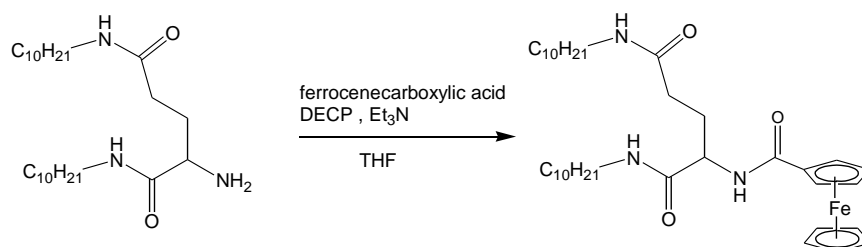
以下に合成スキームを示す。



Scheme 3-1

Glu-NH₂ を出発原料とし、フェロセンカルボン酸を縮合させることで Glu-Fc の合成を行った。

・ Glu-Fc(n=10)の合成



Ferrocenecarboxylic acid 0.54g(2.35mmol)と Et₃N

0.5ml(3.58mmol),diethylcyanophosphonate 0.5ml(2.51mmol),

2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide 1.00g(2.35mmol)を加えて一晩攪拌し

た。反応後溶液を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し残渣をヘキサンで洗浄し褐色固体を得た。

収量 : 1.22g(1.86mmol) 収率 : 79.1% m.p. 104-108°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 1.79(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂)
3.22(4H, m, CH₂NH) , 4.22(5H, s, Cp-H), 4.29(1H, m, CH)
4.37(2H, s, Cp-H) 4.45(2H, s, Cp-H)
5.97(1H, m, NH), 6.32(1H, m, NH), 6.85(1H, d, *J* 6.8, NH)

EI MS *m/z* 637(M⁺)

・ゲル化実験

Glu-Fc(n=10)のゲル化実験結果を以下に示す。

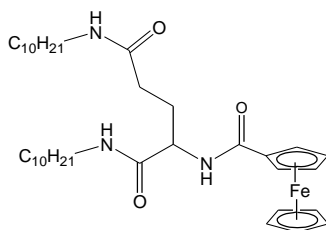


Table 1. Gelation test of Glu-Fc (C=10)

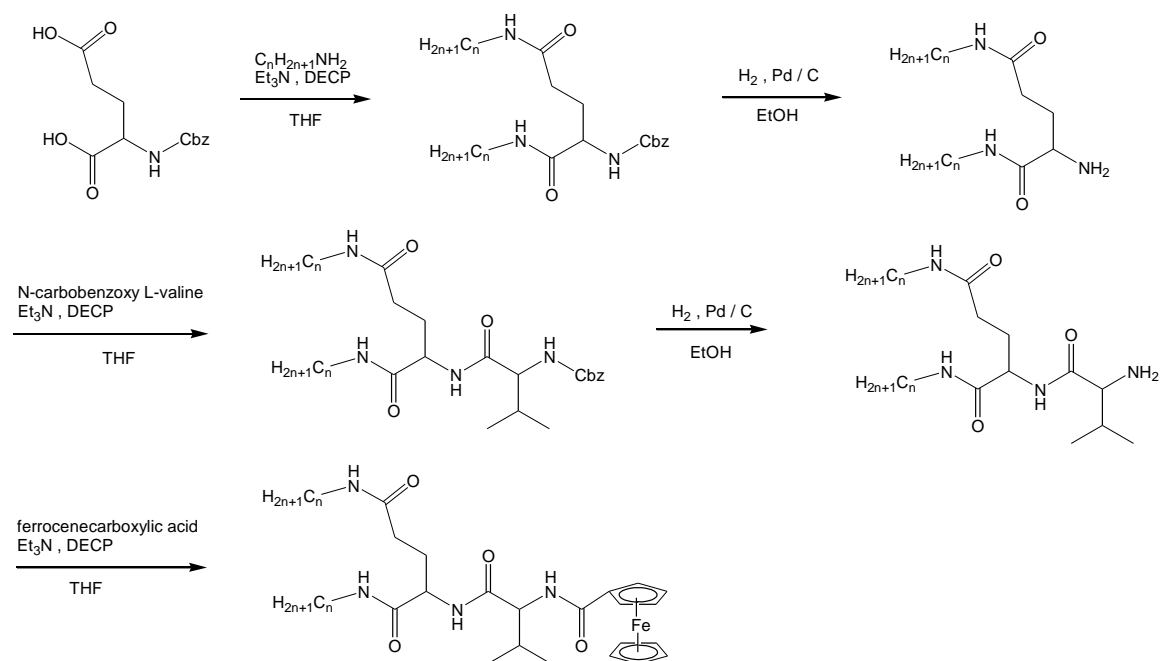
Solvent	State
Hexane	I
Cyclohexane	S
Methanol	S
Ethanol	S
Benzene	S
Toluene	S
Chloroform	S
THF	S
Acetonitrile	P
DMF	S
DMSO	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate

G: gel (wt%) PG: partial gel

Glu-Fc のゲル化実験の結果を上にしたが、いずれの溶媒でも全くゲル化しないことが確認できた。この結果はフェロセンが結合しているアミド部分の水素結合がかさ高いフェロセン(約 4.1 Å)の存在により分子集合の形成を阻害しているためであると考えられる。そこで、次節ではグルタミン酸アミドの水素結合部位を阻害しないように valine 部位を導入した Glu-Val-Fc の合成を行った。

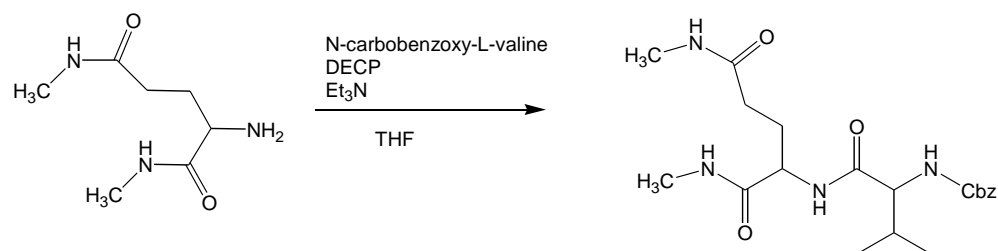
3-2-2 Glu-Val-Fc の合成とゲル化能の評価



Scheme 3-2

N-Cbz グルタミン酸を出発原料として上記の Scheme に従いアルキル側鎖の異なる Glu-Val-Fc の合成を行った。Glu-NH₂ の合成に関しては前章で述べている。

(1) Glu-Val-Cbz の合成(n=1)

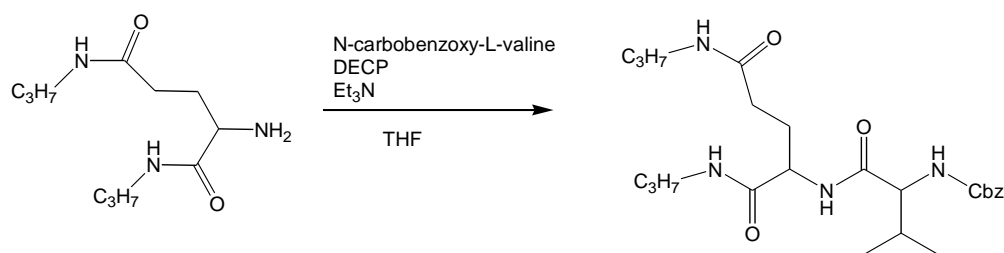


N-carbobenzoxy-L-valine 2.51g(10.0mmol)と Et₃N 1.5ml(10.7mmol)、Glu-NH₂ 1.72g(4.70mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.6ml(10.6mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 1.48g(3.64mmol) 収率 : 74.3%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(6H, -CH₃)1.52(4H, -CH₂)1.79-1.92(6H, -CH₂),
2.27(4H, -COCH₂),2.68(1H, -CH)
2.71(6H, d, *J*6.9,CH₃)
3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH),4.29(1H, -CH)
5.12(2H, -OCH₂),5.32(1H, -NH),5.78(1H, -NH),
6.81(1H, -NH), 7.36(5H,Ar-H)

(2) Glu-Val-Cbz の合成(n=3)

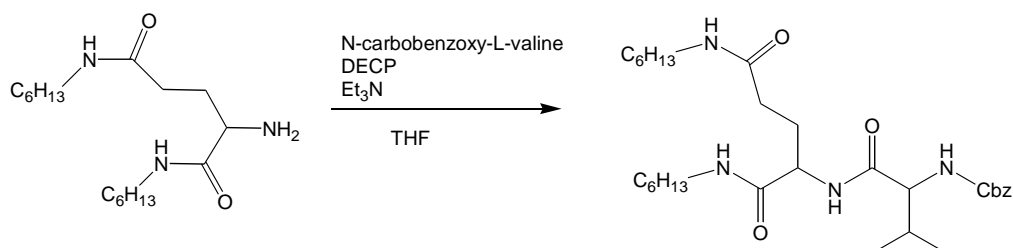


N-carbobenzoxy-L-valine 3.0g(11.9mmol)と Et₃N 2ml(14.2mmol)、Glu-NH₂ 2.50g(10.9mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 2ml(13.2mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 4.51g(9.74mmol) 収率 : 89.3%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.88(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.02(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.26(4\text{H}, -\text{CH}_2),$
 $1.52(4\text{H}, -\text{CH}_2) 1.79-1.92(6\text{H}, -\text{CH}_2),$
 $2.27(4\text{H}, -\text{COCH}_2), 2.68(1\text{H}, -\text{CH})$
 $3.22(4\text{H}, -\text{CH}_2\text{NH}), 4.10(1\text{H}, -\text{CH}), 4.29(1\text{H}, -\text{CH})$
 $5.12(2\text{H}, -\text{OCH}_2), 5.32(1\text{H}, -\text{NH}), 5.78(1\text{H}, -\text{NH}),$
 $6.81(1\text{H}, -\text{NH}), 7.36(5\text{H}, \text{Ar-H})$

(3) Glu-Val-Cbz の合成(n=6)

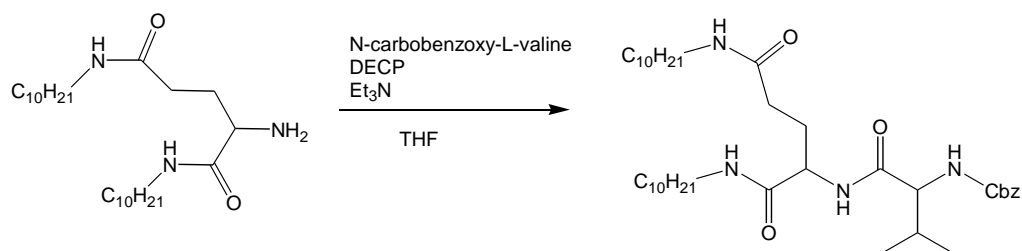


N-carbobenzoxy-L-valine 2.02g(8.04mmol)と Et₃N 1.4ml(10.0mmol)、Glu-NH₂ 2.50g(7.97mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.6ml(8.04mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10% NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 4.19g(7.66mmol) 収率 : 90.6%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.88(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.02(6\text{H}, -\text{CH}_3), 1.26(12\text{H}, -\text{CH}_2),$
 $1.52(4\text{H}, -\text{CH}_2) 1.79-1.92(6\text{H}, -\text{CH}_2),$
 $2.27(4\text{H}, -\text{COCH}_2), 2.68(1\text{H}, -\text{CH})$
 $3.22(4\text{H}, -\text{CH}_2\text{NH}), 4.10(1\text{H}, -\text{CH}), 4.29(1\text{H}, -\text{CH})$
 $5.12(2\text{H}, -\text{OCH}_2), 5.32(1\text{H}, -\text{NH}), 5.78(1\text{H}, -\text{NH}),$
 $6.81(1\text{H}, -\text{NH}), 7.36(5\text{H}, \text{Ar-H})$

(4)Glu-Val-Cbz の合成(n=10)

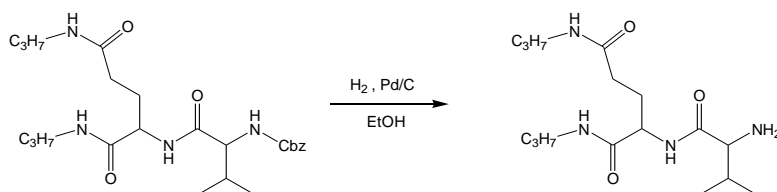


N-carbobenzoxy-L-valine 1.2g(4.78mmol)と Et₃N 1.4ml(10.0mmol)、Glu-NH₂ 2.0g(4.70mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 1.2ml(6.02mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10% NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 2.84g(4.31mmol) 収率 : 91.7%

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.88(6H, -CH₃), 1.02(6H, -CH₃), 1.26(28H, -CH₂), 1.52(4H, -CH₂), 1.79-1.92(6H, -CH₂), 2.27(4H, -COCH₂), 2.68(1H, -CH), 3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH), 4.29(1H, -CH), 5.12(2H, -OCH₂), 5.32(1H, -NH), 5.78(1H, -NH), 6.81(1H, -NH), 7.36(5H, Ar-H)

(5)Glu-Val-NH₂ の合成(n=1)

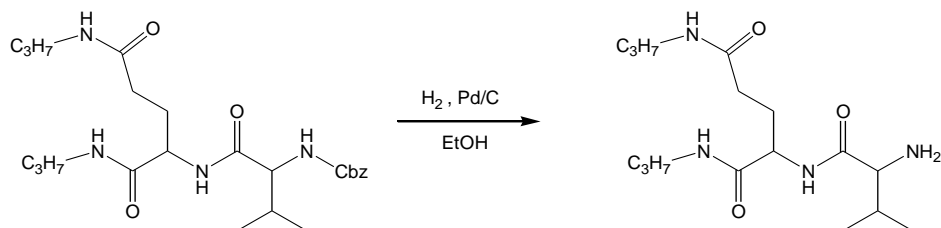


Glu—Val-Cbz 1.48g(3.64mmol)を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を減圧下留去することで白色固体を得た。

収量 : 0.81g(2.97mmol) 収率 : 53.0%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(6H, -CH₃), 1.52(4H, -CH₂), 1.79-1.92(2H, -CH₂), 2.27(2H, -COCH₂), 2.68(1H, -CH), 2.71(6H, d, J 6.9, CH₃), 3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH), 4.29(1H, -CH), 5.32(1H, -NH), 5.78(1H, -NH), 6.81(1H, -NH)

(6)Glu-Val-NH₂ の合成(n=3)

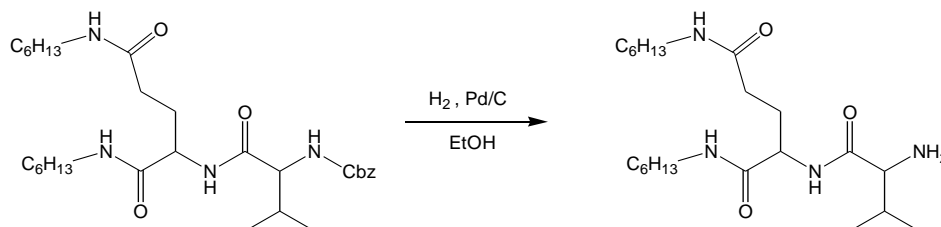


Glu—Val-Cbz 5.47g(15.1mmol)を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を減圧下留去することで白色固体を得た。

収量 : 3.07g(13.3mmol) 収率 : 88.0%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(6H, -CH₃), 1.02(6H, -CH₃), 1.26(4H, -CH₂),
1.52(4H, -CH₂), 1.79-1.92(2H, -CH₂),
2.27(2H, -COCH₂), 2.68(1H, -CH)
3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH), 4.29(1H, -CH)
5.32(1H, -NH), 5.78(1H, -NH), 6.81(1H, -NH)

(7)Glu-Val-NH₂ の合成(n=6)

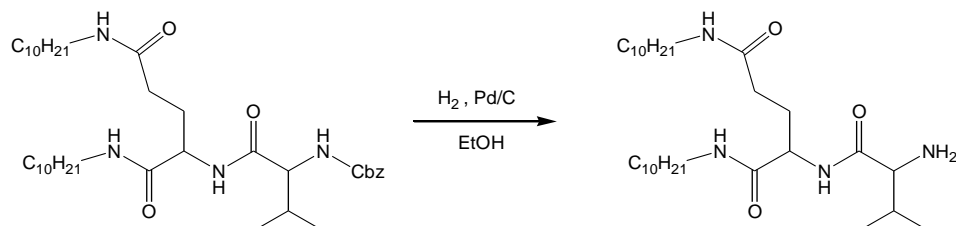


Glu—Val-Cbz 4.19g(7.66mmol)を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を減圧下留去することで白色固体を得た。

収量 : 2.55g(6.18mmol) 収率 : 80.6%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(6H, -CH₃), 1.02(6H, -CH₃), 1.26(12H, -CH₂),
1.52(4H, -CH₂), 1.79-1.92(2H, -CH₂),
2.27(2H, -COCH₂), 2.68(1H, -CH)
3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH), 4.29(1H, -CH)
5.32(1H, -NH), 5.78(1H, -NH), 6.81(1H, -NH)

(8)Glu-Val-NH₂ の合成(n=10)

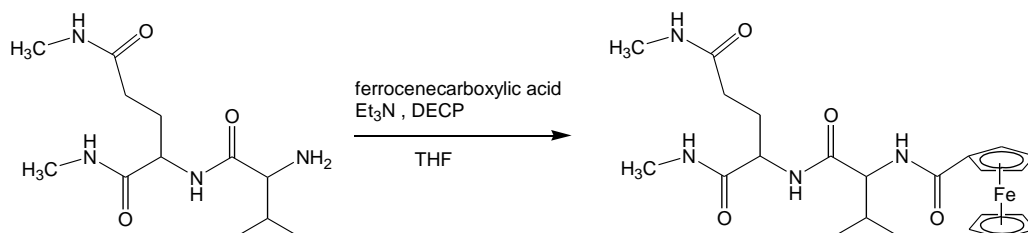


Glu—Val-Cbz 2.84g(4.31mmol)を EtOH に懸濁させ触媒量の Pd/C を加え、水素を吹き込みながら 1 日加熱還流した。Pd/C をろ過後、得られたろ液を減圧下留去することで白色固体を得た。

収量 : 1.62g(3.09mmol) 収率 : 71.7%

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.88(6H, -CH₃), 1.02(6H, -CH₃), 1.26(28H, -CH₂),
1.52(4H, -CH₂), 1.79-1.92(2H, -CH₂),
2.27(2H, -COCH₂), 2.68(1H, -CH)
3.22(4H, -CH₂NH), 4.10(1H, -CH), 4.29(1H, -CH)
5.32(1H, -NH), 5.78(1H, -NH), 6.81(1H, -NH)

(9)Glu-Val-Fc の合成(n=1)



Ferrocenecarboxylic acid 0.43g(1.87mmol)と Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.84mmol)を THF に溶解させ、Et₃N 0.3ml、DECP 0.4ml(2.65mmol)を滴下し氷浴下で 1 時間攪拌し、常温に戻してさらに一晩攪拌した。反応後溶液をある程度減圧下留去して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%塩酸で洗浄して橙色固体を得た。

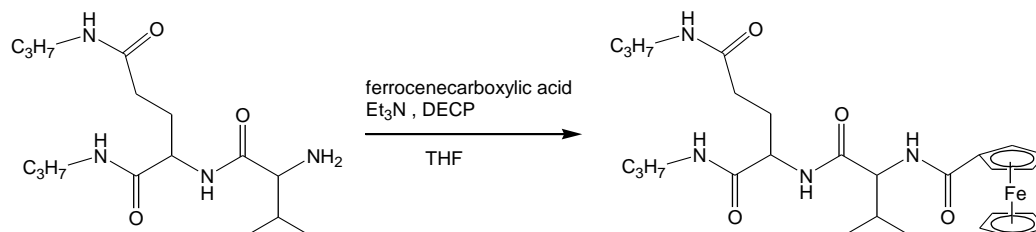
収量 : 0.50g(1.04mmol) 収率 : 56.5% m.p.216-221°C (decomp.)

¹H-NMR(CDCl₃): δ=1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.79(2H, m, CH₂),
2.27(2H, t, *J* 6.8, COCH₂), 2.68(1H, m, CH)
2.71(6H, d, *J* 6.9, CH₃), 4.10(1H, d, *J* 6.6, CH),
4.22(5H, s, Cp-H), 4.29(1H, m, CH), 4.37(2H, s, Cp-H)
4.45(2H, s, Cp-H) 5.97(1H, m, NH), 6.32(1H, d, *J* 6.8,

NH), 6.85(1H, m, NH), 6.90(1H, d, J 6.6, NH)

EI MS m/z 484(M^+)

(10) Glu-Val-Fc の合成 ($n=3$)



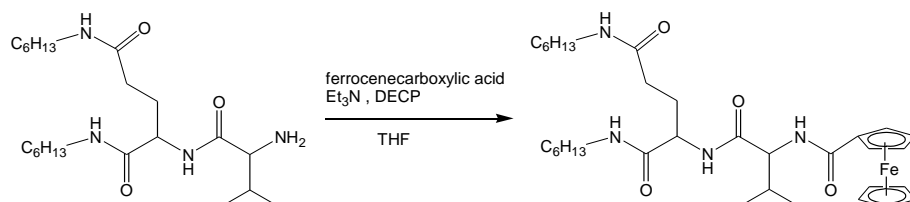
Ferrocenecarboxylic acid 0.34g(1.52mmol) と Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.52mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 0.5ml、DECP 0.4ml(2.65mmol)を滴下し氷浴下で 1 時間攪拌し、常温に戻してさらに一晩攪拌した。反応後溶液をある程度減圧下留去して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%塩酸で洗浄して橙色固体を得た。

収量 : 0.26g(0.47mmol) 収率 : 30.9% m.p. 213-217°C (decomp.)

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.86(6H, t, J 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, J 6.8, CH₃)
 1.52(4H, m, CH₂), 1.79(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, J 6.8, COCH₂),
 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 4.10(1H, d, J 6.6, CH),
 4.22(5H, s, Cp-H), 4.29(1H, m, CH), 4.37(2H, s, Cp-H)
 4.45(2H, s, Cp-H), 5.97(1H, m, NH), 6.32(1H, d, J 6.9,
 NH), 6.85(1H, m, NH), 6.90(1H, d, J 6.7, NH)

EI MS m/z 540(M^+)

(11) Glu-Val-Fc の合成 ($n=6$)



Ferrocenecarboxylic acid 0.56g(2.43mmol) と Glu-Val-NH₂ 1.00g(2.42mmol) を THF に溶解させ、Et₃N 0.5ml、DECP 0.6ml(3.01mmol)を滴下し氷浴下で 1 時間攪拌し、常温に戻してさらに一晩攪拌した。反応後溶液をある程度減圧下

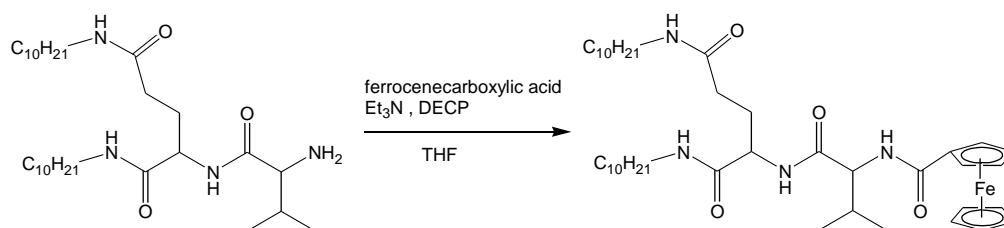
留去して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%塩酸で洗浄して橙色固体を得た。

収量 : 1.07g(1.71mmol) 収率 : 70.7% m.p.184-186°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.86(6H, t, J 6.9-CH₃), 1.03(6H, d, J 6.8, CH₃), 1.26(12H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 1.79(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, J 6.4, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 4.10(1H, d, J 6.7, CH), 4.22(5H, s, Cp-H), 4.29(1H, m, CH), 4.37(2H, s, Cp-H), 4.45(2H, s, Cp-H), 5.97(1H, m, NH), 6.32(1H, d, J 6.8, NH), 6.85(1H, m, NH), 6.90(1H, d, J 6.7, NH)

EI MS m/z 624(M⁺)

(12)Glu-Val-Fc の合成(n=10)



Ferrocenecarboxylic acid 0.45g(1.96mmol)と Glu-Val-NH₂ 1.00g(1.91mmol)を THF に溶解させ、Et₃N 0.5ml、DECP 0.6ml(3.01mmol)を滴下し氷浴下で1時間攪拌し、常温に戻してさらに一晩攪拌した。反応後溶液をある程度減圧下留去して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%塩酸で洗浄して橙色固体を得た。

収量 : 0.74g(1.00mmol) 収率 : 52.4% m.p.192-196°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 0.86(6H, t, J 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, J 6.8, CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 1.79(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, J 6.4, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 4.10(1H, d, J 6.6, CH), 4.22(5H, s, Cp-H), 4.29(1H, m, CH), 4.37(2H, s, Cp-H), 4.45(2H, s, Cp-H), 5.97(1H, m, NH), 6.32(1H, d, J 6.6, NH), 6.85(1H, m, NH), 6.90(1H, d, J 6.8, NH)

EI MS m/z 736(M⁺)

・ゲル化実験

Glu-Val-Fc のゲル化実験結果を以下に示す。

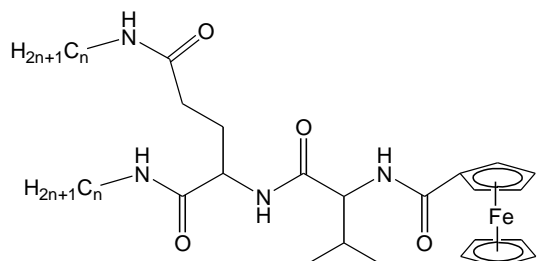


Table 2. Gelation test of Glu-Val-Fc

Solvent	n=1	n=3	n=6	n=10
Hexane	I	I	I	I
Cyclohexane	I	I	G(0.60)	G(0.46)
Methanol	S	S	S	S
Ethanol	S	S	S	S
Benzene	I	P	G(0.91)	G(0.55)
Toluene	I	G(1.0)	G(0.85)	G(0.63)
Chloroform	S	S	S	S
THF	S	S	S	S
Acetonitrile	S	S	I	I
DMF	S	S	S	S
DMSO	S	S	S	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate PG:
partial gel
G: gel (wt%)



Fig.3 Gel of Glu-Val-Fc (n=10, 1.0wt% in toluene)

・ SEM 像観察

ゲル化した Glu-Val-Fc について SEM 像の観察を行った。

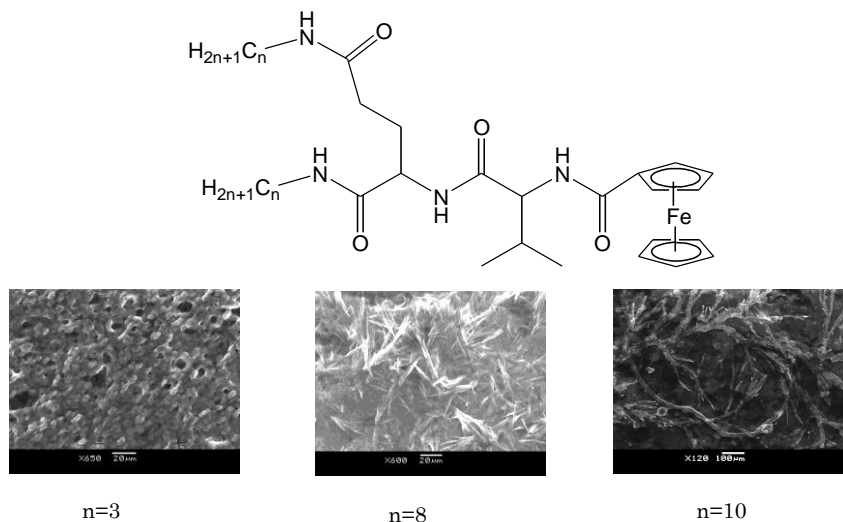


Fig.4 SEM images of xerogel of Glu-Val-Fc from toluene.

3-3 酸化還元応答特性の評価

・ 化学的酸化還元応答特性の評価

Glu-Val-Fc のゲルを調製し、酸化剤および還元剤を添加することで化学的に酸化還元を試みた。Glu-Val-Fc のトルエンゲルに対し、酸化剤として NaClO を、還元剤として Glutathione を用いた。

まず、GluVal-Fc の 1wt%トルエンゲルを調製し、ゲル化剤に対し NaClO を 1~3eq.加え、酸化応答性の確認を行った。

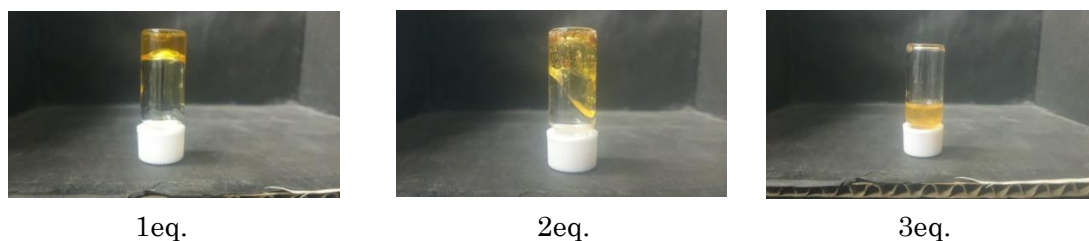


Fig.5 Collapsing the gel in addition of NaClO(1~3eq.) as oxidizing reagent.

この結果より **Glu-Val-Fc** に対し 3eq.程度の **NaClO** 添加量でゲルの崩壊が確認できた。次にこの崩壊したゲルに対し、還元剤として 3eq.の **Glutathione** を加えて加熱後、放冷するとゲルの再形成が確認できた。また、**SEM** 像でも表面構造を分析したところ、**NaClO** 添加前ではファイバー状の集合体が観測されたが、添加後のゾルでは集合体の崩壊が確認された。さらに **Glutathione** 添加後に再形成したゲルの **SEM** 像を観察すると、再びファイバー状の集合体を観測した。

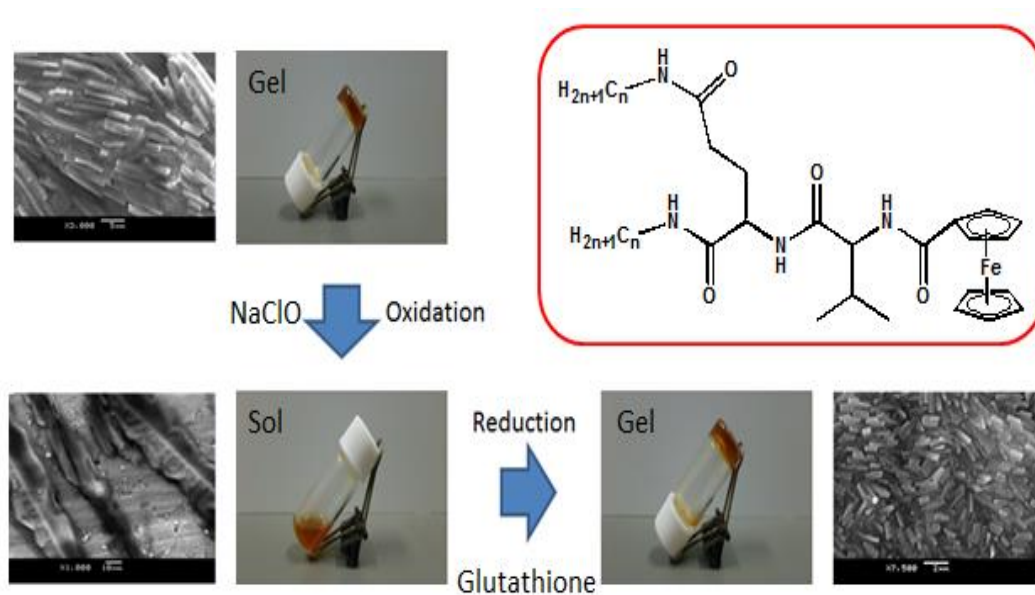


Fig.6 Chemical Red-Ox properties of Glu-Val-Fc. (n=10 , 1wt% toluene gel)

・ UV-vis スペクトル解析

Fe イオンの酸化還元を確認するために、UV-vis スペクトル測定を行った。酸化剤添加前の Glu-Val-Fc の吸収波長は 443nm であり、酸化剤の添加により新たに 642nm の吸収が現れた。さらにこの溶液に還元剤を添加することで 642nm の吸収が消失し、438nm の吸収が確認された。この結果は、フェロセンの MLCT¹⁰⁾に由来するものであると考えられ Fe イオンの酸化還元を確認できた。

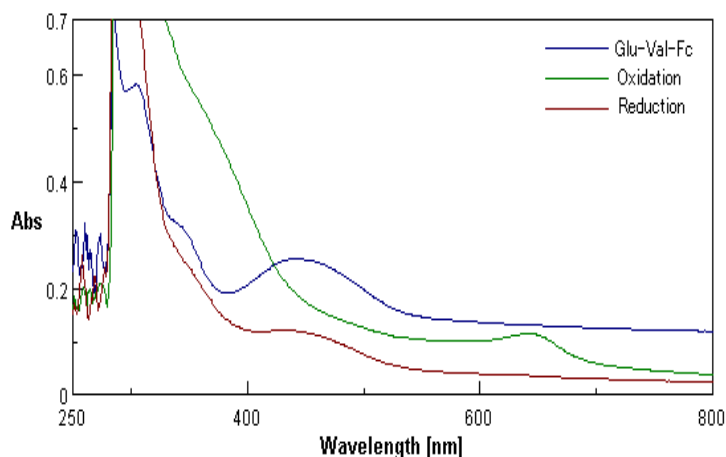
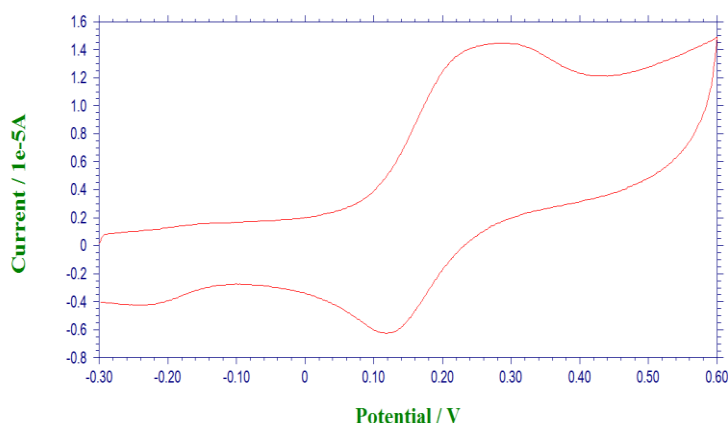


Fig.7 UV-vis spectra of Glu-Val-Fc in 1mM toluene.

・ 電気化学的酸化還元応答特性の評価

さらに Glu-Val-Fc の電気的な酸化還元特性の評価を行ったところ、酸化電位は 0.274V、還元電位は 0.120V であり、フェロセンに由来する一電子酸化還元を観測した。



• Oxidation potential
Ep=0.274V
Ip=9.118e-6A
Ah=2.169e-6C
• Reduction potential
Ep=0.120V
Ip=-6.584e-6A
Ah=-1.056e-6C

Fig.6 Cyclic voltammograms of Glu-Val-Fc(C=10) in 1mM DMSO, 0.02M TBAP. Scan rate: 50mV/S

3-3 結論

本章ではフェロセンの酸化還元を利用した新規刺激応答型ゲル化剤の合成と評価について述べた。グルタミン酸アミドのアミノ体とフェロセンカルボン酸の縮合体 **Glu-Fc** を合成しゲル化能の評価を行ったところ、この化合物はゲル化能を示さなかった。フェロセンが結合しているアミド部分の水素結合がかさ高いフェロセン(約 4.1 Å)の存在により分子集合の形成を阻害しているためであると考えられる。そこで、次にグルタミン酸アミドの水素結合部位を阻害しないように **valine** 部位を導入した **Glu-Val-Fc** の合成を行った。**Glu-Val-Fc** のゲル化実験の結果、**Glu-Fc** とは異なり、非常に良好なゲル化能を示した。このゲルの酸化還元応答特性を調査するために、化学的酸化還元、電気的酸化還元の評価を行った。化学的酸化還元評価では、調製したゲルに対し酸化剤を添加することでゲルが崩壊してゾルに変化し、このゾルに還元剤を添加することでゲルの再形成を確認できた。フェロセンの Fe^{2+} が Fe^{3+} に酸化されることでカチオン性の化合物に変化することで静電的反発が起き分子集合を阻害したためであると考えられる。UV-vis スペクトル測定においてもフェロセンの $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ に酸化される際の MLCT に由来する吸収が確認できた。電気的酸化還元でも、フェロセンに由来する一電子酸化還元を観測した。

参考文献

- 1) T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature*, **1951**, *168*: 1039
- 2) G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*: 2125 – 2126
- 3) E. O. Fischer, W. Pfab, *Z. Naturforsch.*, **1952**, *B7*: 377 – 379
- 4) N. G. Connolly, W. E. Geiger, *Chemical Reviews*, **1996**, *96*: 877-910
- 5) Liu, Wan-yi; Xu, Qi-hai; Ma, Yong-xiang; Liang, Yong-min; Dong, Ning-li; Guan, De-peng, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *625*, 128 – 132
- 6) Top S; Vessièrès A; Leclercq G; Quivy J; Tang J; Vaissermann J; Huché M; Jaouen G, *Chemistry*, **2003**, *9*(21): 5223-36
- 7) a) Ian R. Butler, In J. Derek Woollins. *Inorganic Experiments*, **2010**, 175–179.
b) Nataro, Chip; Fosbenner, Stephanie M., *J. Chem. Ed.*, **2009**, *86* (12), 1412
- 8) T. Muraoka, K. Kinbara, T. Aida, *Nature*, **2006**, *440*, 512-515
- 9) M. Nakahata, Y. Takashima, H. Yamaguchi, A. Harada, *Nat. commun.*, **2011**
- 10) Christian Sporer, Imma Ratera, Klaus Wurst, J. Vidal-Gancedo, Daniel Ruiz-Molina, Concepció Rovira, and Jaume Veciana, *ARKIVOC*, **2005**, (ix) 104-114

第4章 クマリン部位を導入したゲル化剤の合成と特性評価

4-1 序論

グルタミン酸骨格を有するゲル化剤の例として、下に示すような Robert E. Bachman らによって報告されているピリジン部位を有するもの¹⁾や、Liu らによって報告されているアゾベンゼン部位を有するゲル化剤²⁾が合成されている。これらのゲル化剤はゲル化挙動の評価に加え、ピリジン部位を有するものに関しては金属配位に伴うゲル化能の評価、アゾベンゼン部位を有するものに関しては紫外光照射による *cis-trans* 異性化でゲル形成の制御に関する研究が行われている。

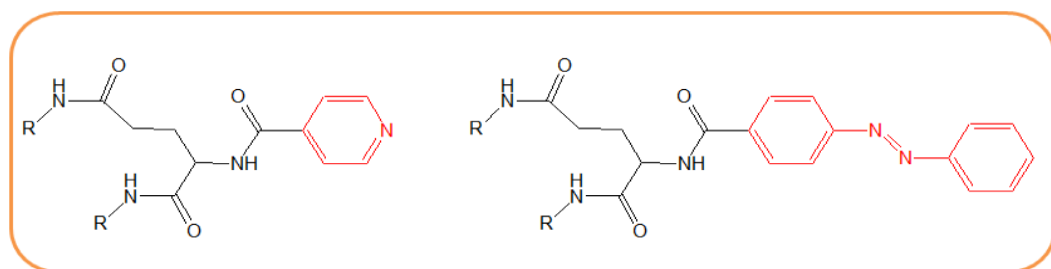
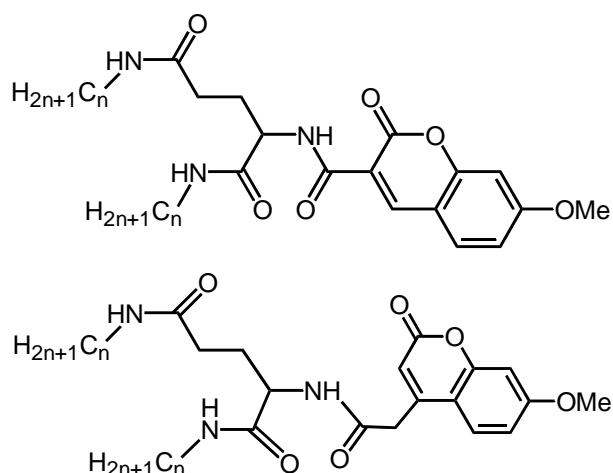


Fig.1 ピリジン部位およびアゾベンゼン部位を有するゲル化剤

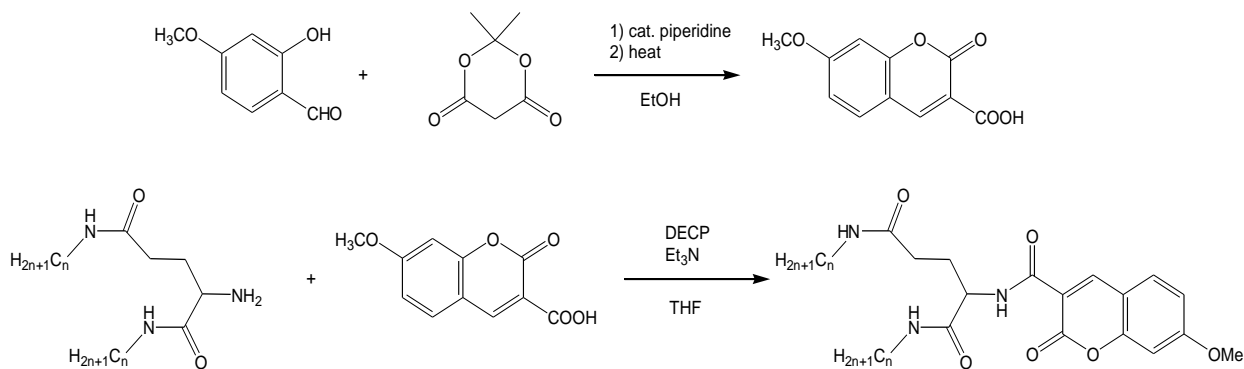
本章ではグルタミン酸骨格を基盤としたクマリン部位を有するゲル化剤の合成およびゲル化能の評価について述べる。クマリン骨格を基盤としたゲル化剤の報告例³⁾もあるが、クマリンの置換位置によってゲル化を制御可能である報告例はない。そこで本研究では、種々のアルキル鎖長および置換位置の異なるクマリン部位を有する化合物を合成し、ゲル化挙動の評価を行った。



4-2 Glu-coumarin 誘導体の合成と評価

4-2-1 Glu-coumarin 誘導体(3 位置換体)の合成

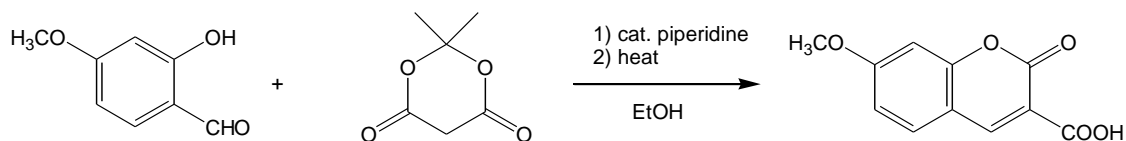
Glu-coumarin 誘導体(3 位置換体)の合成スキームを以下に示す。



Scheme 4-1

2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde とメルドラム酸を piperidine を触媒とした Knoevenagel 縮合反応によりクマリンカルボン酸誘導体の合成⁴⁾を行い、グルタミン酸アミドのアミノ体と縮合剤を用いたアミド化の 2 ステップで目的物の合成を行った。

(1) 7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid の合成

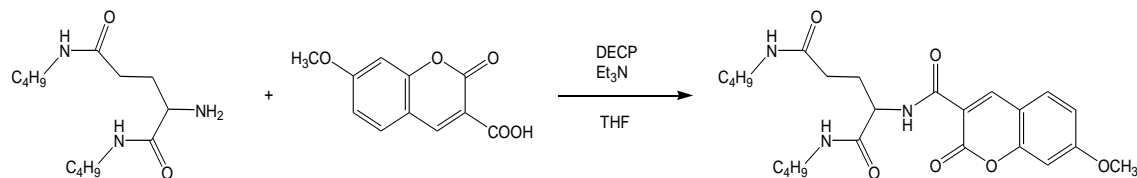


2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde 1.00g(6.58mmol)と meldrum's acid 0.94g(6.58mmol)をエタノールに溶解させ、触媒量の piperidine を加え室温で 1 時間攪拌した。その後 2 時間加熱還流を行い、放冷後析出した固体をメタノールおよび塩化メチレンで洗浄し淡黄色固体を得た。

収量 : 0.89g(4.04mmol) 収率 : 61.4%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=3.96(3\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_3)$, 6.94(1H, d, Ar-H), 7.02(1H, d, Ar-H)
7.66(1H, d, Ar-H), 8.87(1H, s, -CH), 12.22(1H, s, -OH)

(2) N^1, N^5 -dibutyl-2-(7-methoxycoumarin-3-carboxamide)pentanediamide の合成



7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.23g(1.00mmol)と Et_3N 0.5ml(3.60mmol)、2-amino- N^1, N^5 -dibutylpentanediamide 0.22g(1.00mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.15ml(1.00mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、 Na_2CO_3 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸および飽和食塩水で洗浄し淡黄色固体を得た。

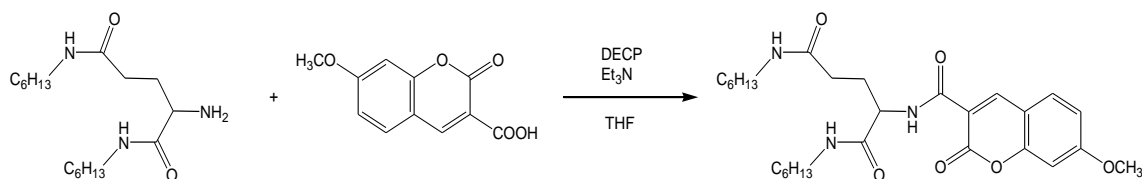
収量 : 0.40g(0.77mmol) 収率 : 77.0% m.p.: 235-236°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.86(6\text{H}, \text{t}, J 6.8\text{-CH}_3)$, 1.26(4H, m, CH_2), 1.52(4H, m, CH_2), 2.04(2H, m, CH_2), 2.27(2H, t, $J 6.4$, COCH_2)
3.22(4H, m, CH_2NH), 3.92(3H, s, $-\text{OCH}_3$)
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)

6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, J 7.4, ArH), 8.08(1H, d, J 6.8, NH), 8.77(1H, s, CH)

EI MS m/z 459(M^+)

(3) N^1,N^5 -dihexyl-2-(7-methoxycoumarin-3-carboxamide)pentanediamide の合成



7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.34g(0.91mmol)と Et_3N

0.5ml(3.60mmol)、2-amino- N^1,N^5 -dihexylpentanediamide 0.22g(1.00mmol)

を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.15ml(1.00mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、 Na_2CO_3 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸および飽和食塩水で洗浄し淡黄色固体を得た。

収量 : 0.39g(0.77mmol) 収率 : 85.0% m.p.: 241-243°C

1H -NMR($CDCl_3$): 0.86(6H, t, J 6.8-CH₃), 1.26(12H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)

2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, J 6.5, COCH₂)

3.22(4H, m, CH₂NH), 3.92(3H, s, -OCH₃)

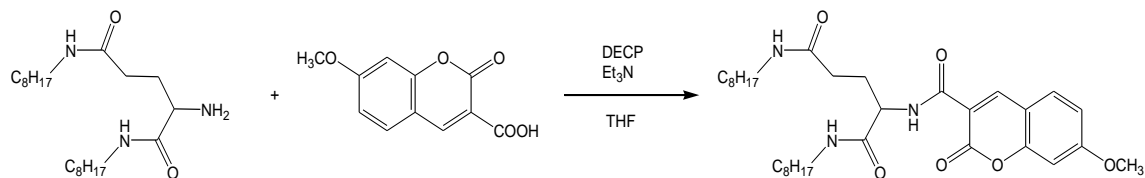
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)

6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, J 7.4, ArH)

8.09(1H, d, J 7.0, NH) 8.77(1H, s, CH)

EI MS m/z 515(M^+).

(4) N¹,N⁵-dioctyl-2-(7-methoxycoumarin-3-carboxamide)pentanediamide の合成



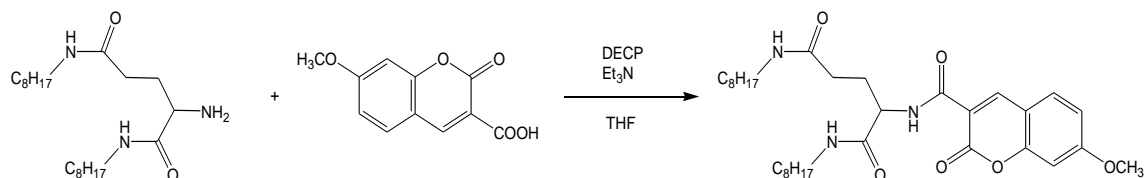
7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.34g(0.91mmol)と Et₃N 0.5ml(3.60mmol)、2-amino-N¹,N⁵-dioctylpentanediamide 0.22g(1.00mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.15ml(1.00mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸および飽和食塩水で洗浄し淡黄色固体を得た。

収量 : 0.47g(0.81mmol) 収率 : 89.7% m.p.: 225-226°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, *J* 7.0-CH₃), 1.26(20H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂), 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.92(3H, s, -OCH₃)
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)
6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, *J* 7.3, ArH),
8.09(1H, d, *J* 6.8, NH), 8.77(1H, s, CH)

EI MS *m/z* 571(M⁺).

(5) N¹,N⁵-didecyl-2-(7-methoxycoumarin-3-carboxamide)pentanediamide の合成



7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.22g(1.00mmol)と Et₃N 0.5ml(3.60mmol)、2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide 0.38g(0.89mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.15ml(1.00mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸および飽和食塩水で洗浄し淡黄色固体を得た。

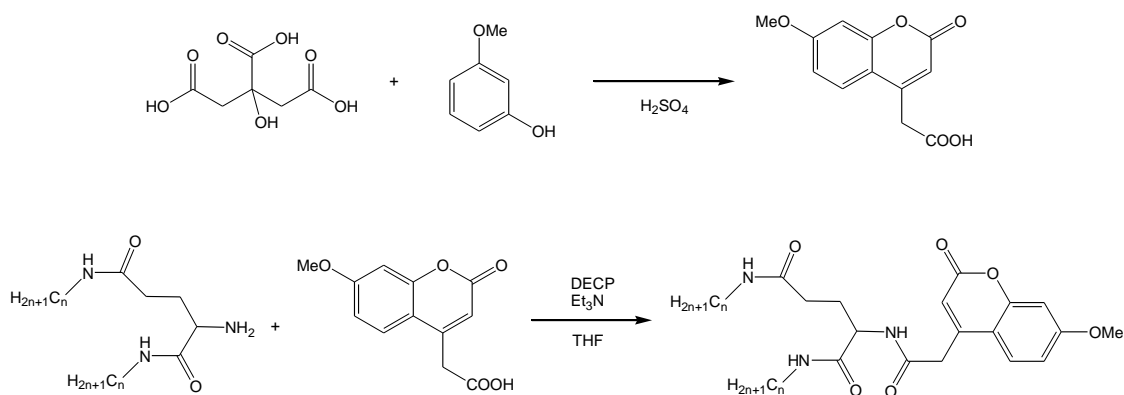
収量 : 0.48g(0.81mmol) 収率 : 86.8% m.p.: 222-224°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 0.86(6H, t, J 7.0- CH_3), 1.26(28H, m, CH_2),
1.52(4H, m, CH_2), 2.04(2H, m, CH_2), 2.27(2H, t, J 6.4,
 COCH_2), 3.22(4H, m, CH_2NH), 3.92(3H, s, $-\text{OCH}_3$)
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)
6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, J 7.4, ArH),
8.09(1H, d, J 6.8, NH), 8.77(1H, s, CH)

EI MS m/z 627(M^+)

4-2-2 Glu-coumarin 誘導体(4 位置換体)の合成

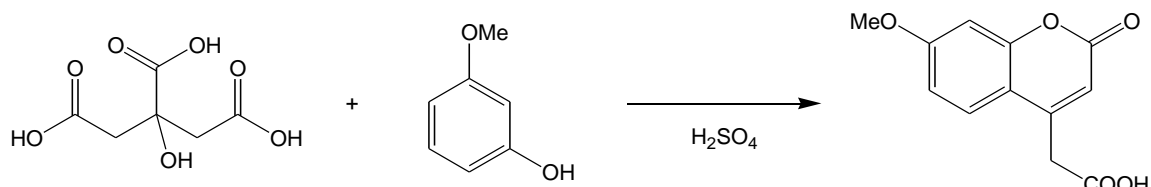
Glu-coumarin 誘導体(4 位置換体)の合成スキームを以下に示す。



Scheme 4-2

citric acid と 3-methoxyphenol を濃硫酸を触媒とした Pechmann 縮合反応によりクマリンカルボン酸誘導体の合成⁵⁾を行い、グルタミン酸アミドのアミノ体と縮合剤を用いたアミド化の 2 ステップで目的物の合成を行った。

(1)7-Methoxycoumarin-4-acetic acid の合成

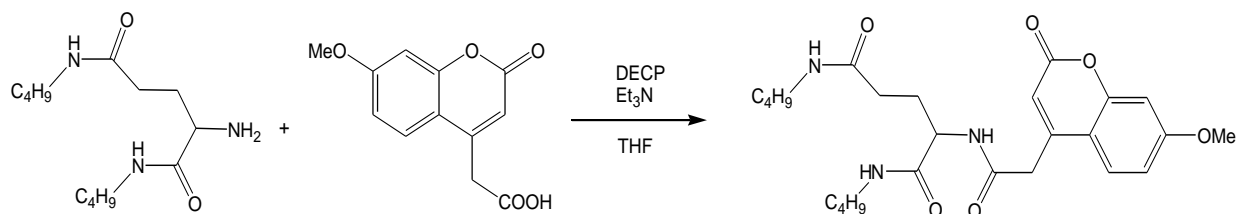


citric acid 7.00g(36.4mmol)に濃硫酸 20ml を加え 60℃で加熱攪拌した。発泡しなくなったのを確認し、反応器を氷水で冷却し 3-methoxyphenol 4ml(37.1mmol)を滴下して 2 時間攪拌した。その後反応器を 50℃程度まで加熱し 1 時間加熱攪拌した。放冷後あらかじめ氷冷した水に反応溶液を注ぎ込み、析出した固体を吸引ろ過で回収し水およびヘキサンで洗浄して淡黄色固体を得た。

収量 : 4.58g(19.6mmol) 収率 : 53.7%

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ=3.86(3H,-OCH₃),3.88(2H,-CH₂),6.31(1H,-CH)
6.96-7.02(2H,Ar-H),7.61(1H,Ar-H),12.83(1H,-OH)

(2) N¹,N⁵-dibutyl-2-(7-methoxycoumarin-4-acetamide)pentanediamide の合成



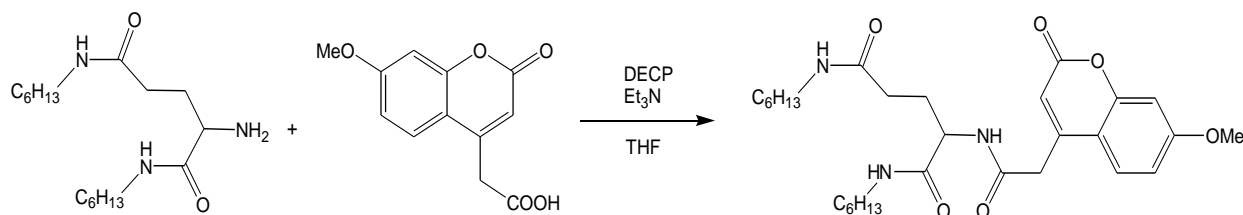
7-Methoxycoumarin-4-acetic acid 0.52g(2.20mmol)と Et₃N 0.9ml(6.50mmol)、2-amino-N¹,N⁵-dibutylpentanediamide 0.54g(2.10mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.67mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 0.79g(1.68mmol) 収率 : 80.1% m.p.: 137-138°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, *J* 6.9-CH₃), 1.26(12H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂)
3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂) 3.92(3H, s, -OCH₃)
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, N
H) 6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.2, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.7,
NH)

EI MS *m/z* 473(M⁺)

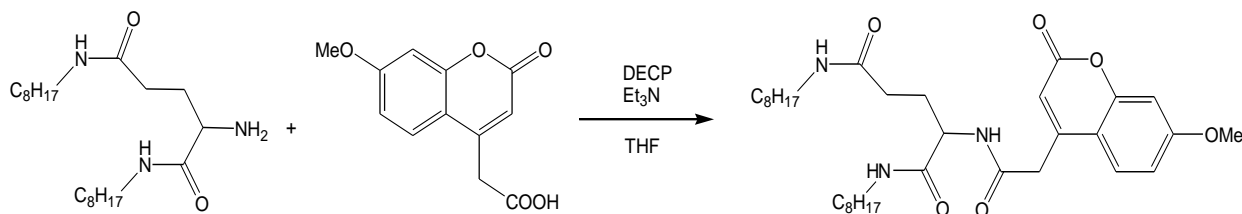
(3) N¹,N⁵-dihexyl-2-(7-methoxycoumarin-4-acetamide)pentanediamide の合成



7-Methoxycoumarin-4-acetic acid 0.52g(2.20mmol)と Et₃N 0.9ml(6.50mmol)、2-amino-N¹,N⁵-dihexylpentanediamide 0.66g(2.10mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.67mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 0.76g(1.44mmol) 収率 : 68.7% m.p.: 140-142°C
¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, *J* 7.0-CH₃), 1.26(20H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.3, COCH₂)
 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂) 3.92(3H, s, -OCH₃)
 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH)
 , 6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.1, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.8, NH)
 EI MS *m/z* 529(M⁺)

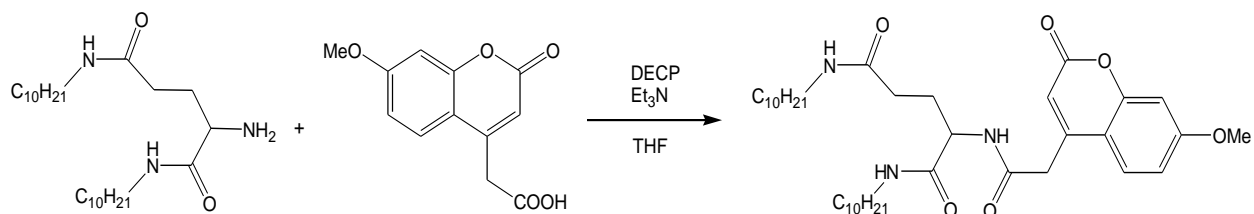
(4) N¹,N⁵-dioctyl-2-(7-methoxycoumarin-4-acetamide)pentanediamide の合成



7-Methoxycoumarin-4-acetic acid 0.60g(2.55mmol)と Et₃N 0.9ml(6.50mmol)、
 2-amino-N¹,N⁵-dioctylpentanediamide 0.90g(2.44mmol)を THF に溶解させ、
 氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.67mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒
 をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を
 水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 0.52g(0.89mmol) 収率 : 36.8% m.p.: 143-144°C
¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.2, COCH₂), 3.22(4H,
 m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂) 3.92(3H, s, -OCH₃)
 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH)
 6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.3, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.9, NH)
 EI MS *m/z* 585(M⁺)

(5) N¹,N⁵-didecyl-2-(7-methoxycoumarin-4-acetamide)pentanediamide の合成



7-Methoxycoumarin-4-acetic acid 0.52g(2.22mmol)と Et₃N 0.9ml(6.50mmol)、2-amino-N¹,N⁵-didecylpentanediamide 0.90g(2.12mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.67mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、Na₂CO₃ 水溶液を加え 1 時間攪拌し、析出した固体を水、10%塩酸飽和食塩水で洗浄し白色固体を得た。

収量 : 0.76g(1.18mmol) 収率 : 55.6% m.p.: 152-155°C

¹H-NMR(CDCl₃): 0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.2, COCH₂), 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂) 3.92(3H, s, -OCH₃)
4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH)
6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.3, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.9, NH)

EI MS *m/z* 641(M⁺).

4-2-3 Glu-coumarin 誘導体のゲル化特性の評価

Glu-coumarin 誘導体(3 位置換体)のゲル化実験の結果を以下に示す。

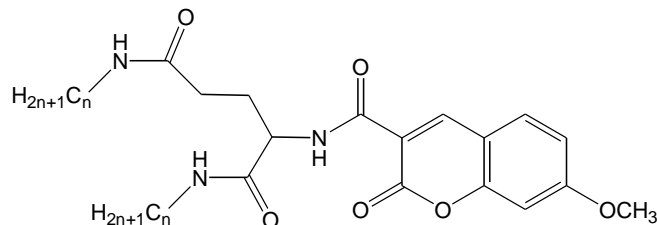


Table 1. Gelation properties of
Glu-coumarin-3-carboxamide derivatives in solvents

	n=4	n=6	n=8	n=10
Hexane	I	I	I	I
Cyclohexane	I	I	I	I
Methanol	P	P	S	S
Ethanol	P	P	S	S
Benzene	I	P	P	P
Toluene	I	P	P	P
Chloroform	S	S	S	S
THF	P	S	S	S
Acetonitrile	P	I	I	I
DMF	S	S	S	S
DMSO	S	S	S	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate PG: partial gel
G: gel (wt%)

Table 1 に示したように、クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドではアルキル鎖長にかかわらずゲル化が確認できなかった。環状エステル部位のカルボニル基とアミド部位が分子内水素結合により、分子間で水素結合形成ができずゲル化能を有しないと考えられるが、詳細は後述する。

・ UV-vis スペクトル測定

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの溶液の UV-vis スペクトル測定を行った。

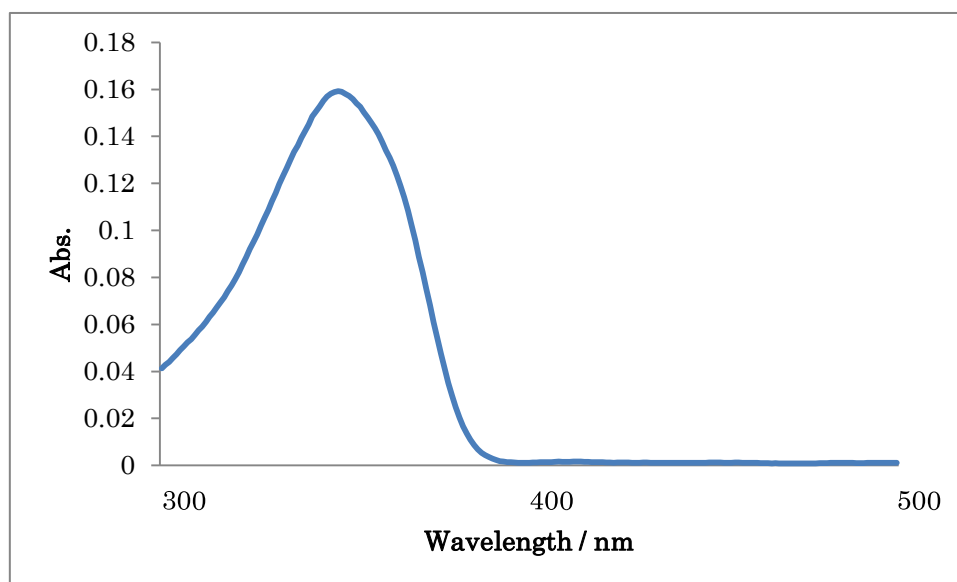
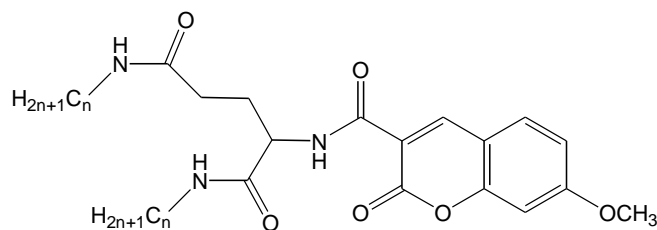


Fig. 2 UV-vis spectrum of coumarin-3-carboxamide derivative
($n=10, 10^{-5}\text{M}$, in dichloromethane)

10^{-5}M ジクロロメタン溶液におけるクマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの溶液の UV-vis スペクトル測定を行った。最大吸収波長は 348nm であることを確認した。

- ・ 蛍光スペクトル測定

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの溶液の蛍光スペクトル測定を行った。

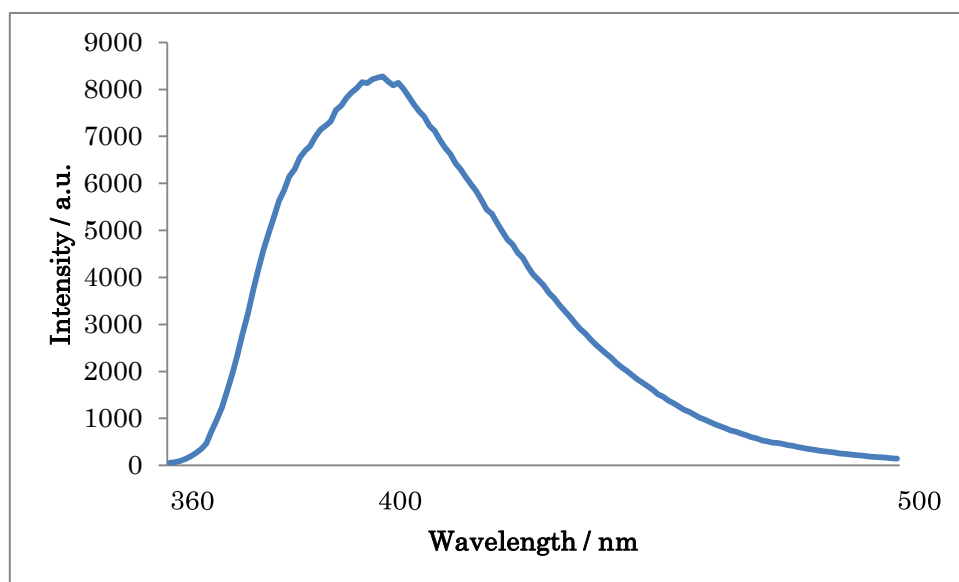
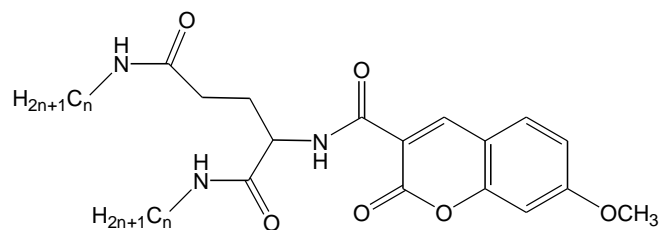


Fig. 3 Fluorescence spectrum of coumarin-3-carboxamide derivative
($n=10, 10^{-5}\text{M}$, in dichloromethane)

10^{-5}M ジクロロメタン溶液におけるクマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの溶液の蛍光スペクトル測定を行った。励起波長 349nm の時に最大蛍光波長 401nm であることを確認した。

Glu-coumarin 誘導体(4 位置換体)のゲル化実験の結果を以下に示す。

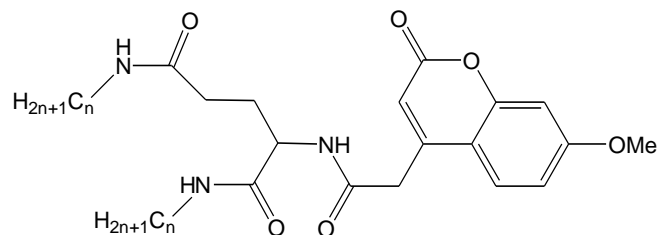


Table 2. Gelation properties of
Glu-coumarin-4-acetamide derivatives in solvents

	n=4	n=6	n=8	n=10
Hexane	I	I	I	I
Cyclohexane	I	I	I	I
Methanol	P	P	S	S
Ethanol	P	P	S	S
Benzene	I	I	PG	G(8.5)
Toluene	I	I	PG	G(8.5)
Chloroform	I	G(9.0)	G(0.60)	S
THF	P	S	S	S
Acetonitrile	P	I	I	I
DMF	S	S	S	S
DMSO	S	S	S	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate PG: partial
gel G: gel (wt%)

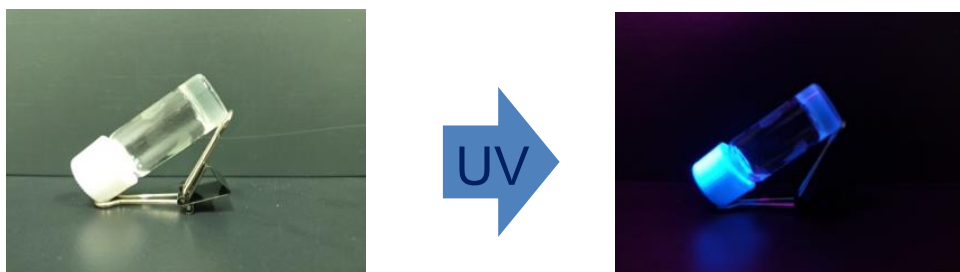
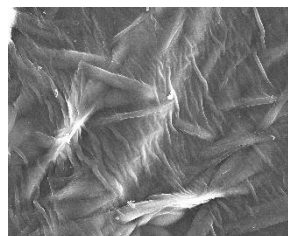
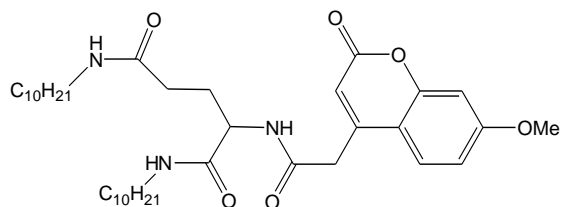


Fig.4 Gel of coumarin-4-acetamide derivative (n=10, 8.5wt%, in toluene)

・ SEM 像観察

クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの SEM 像観察を行った。



■ : 1 μ m

Fig. 5 SEM image of coumarin-4-acetamide derivative

・ UV-vis スペクトル測定

クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの溶液の UV-vis スペクトル測定を行った。

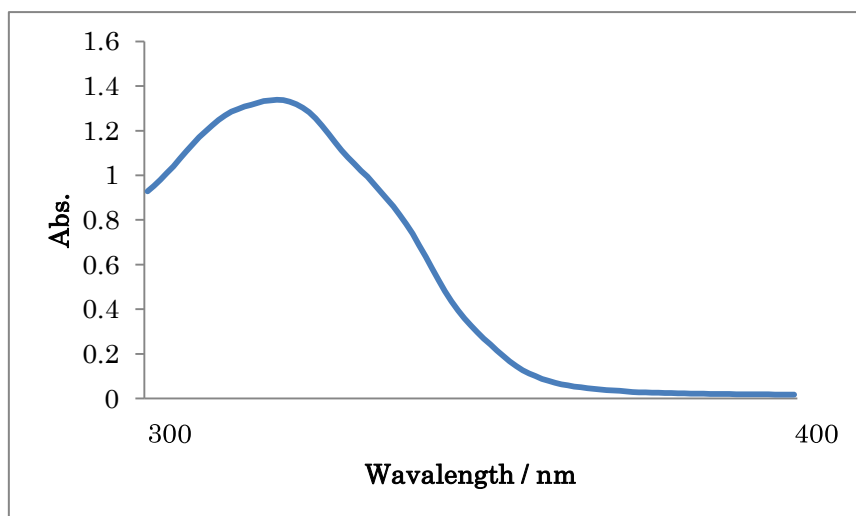


Fig. 6 UV-vis spectrum of coumarin-4-acetamide derivative
(n=10, 10^{-5} M, in toluene)

10^{-5} M トルエン溶液におけるクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの溶液の UV-vis スペクトル測定を行った。最大吸収波長は 320nm であることを確認した。

- ・ 蛍光スペクトル測定

クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの溶液の蛍光スペクトル測定を行った。

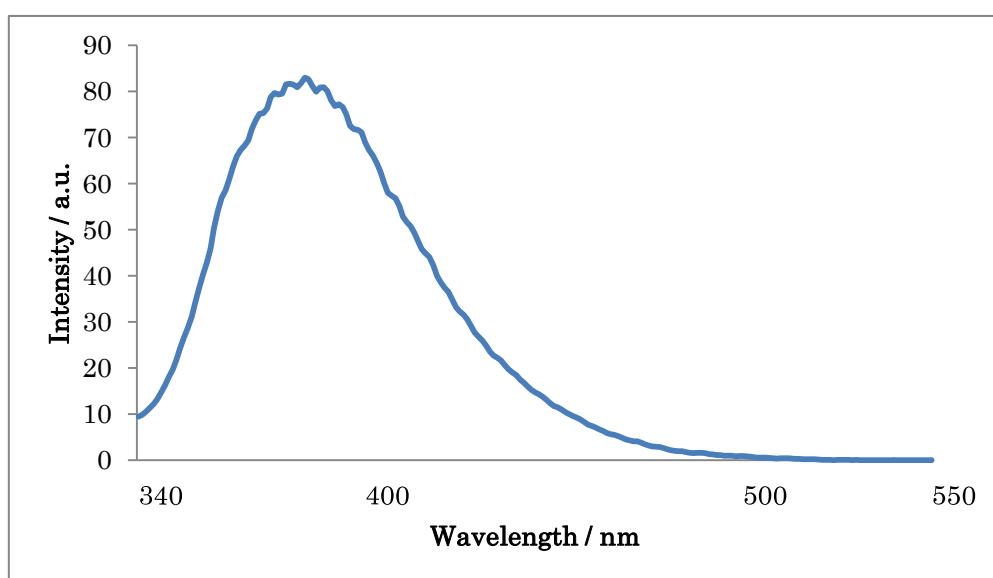
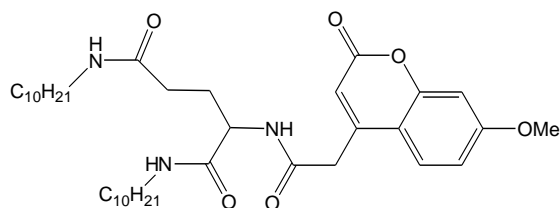


Fig. 7 Fluorescence spectrum of coumarin-4-acetamide derivative
($n=10$, 10^{-5}M , in toluene)

10^{-5}M トルエン溶液におけるクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの溶液の蛍光スペクトル測定を行った。励起波長 341nm の時に最大蛍光波長 389nm であることを確認した。

・溶液およびゲル状態の蛍光スペクトル測定

クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの溶液とゲルの蛍光スペクトル測定を行った。

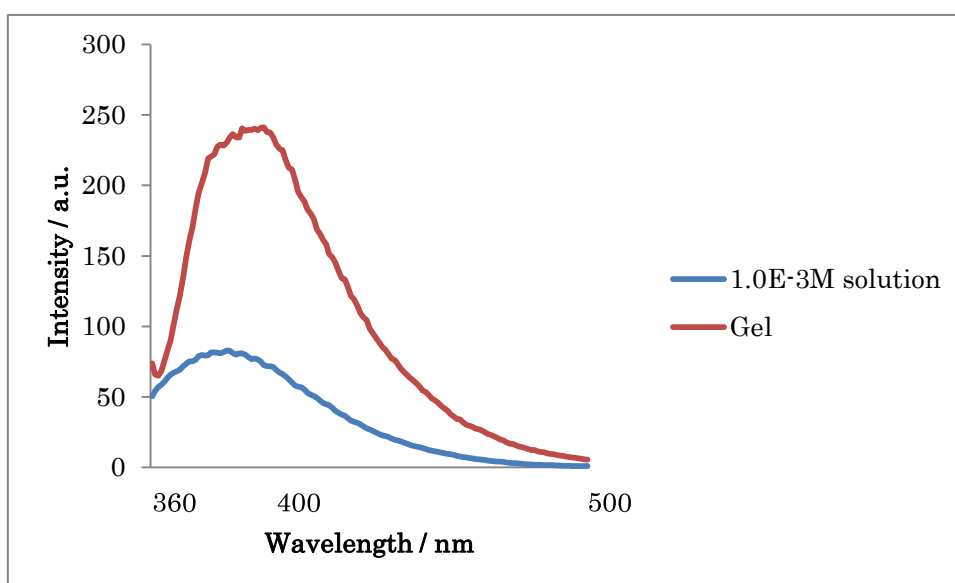
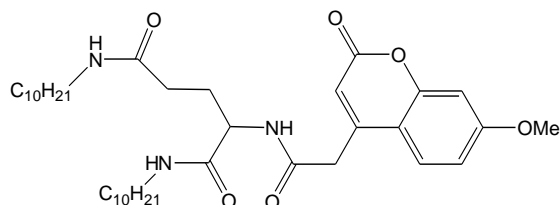


Fig. 8 Fluorescence spectra of coumarin-4-acetamide derivative
($n=10$, 10^{-3}M solution and 10.0wt% gel, in toluene)

10^{-3}M トルエン溶液と 10.0wt%ゲル状態におけるクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの蛍光スペクトル測定を行った。 10^{-3}M 溶液では励起波長が 350nm の時に最大蛍光波長は 384nm で、ゲル状態では励起波長が 355nm の時に最大蛍光波長は 396nm であった。クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの系でも GIEE⁶⁾が観測された。

4-2-4 クマリン部位を有するゲル化剤のゲル化特性の比較

クマリン誘導体のゲル化特性の違いを $^1\text{H-NMR}$ スペクトル測定および IR スペクトル測定による比較検討を行った。

・ $^1\text{H-NMR}$ 測定による比較

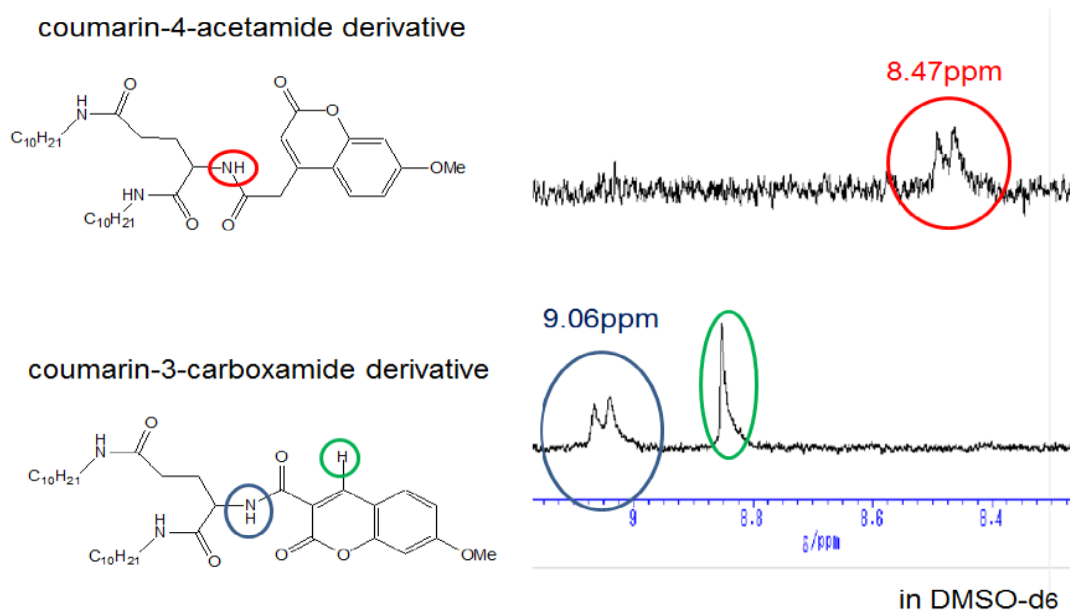


Fig.9 $^1\text{H-NMR}$ spectra of coumarin-3-carboxamide derivative and coumarin-4-acetamide derivative in DMSO-d₆

DMSO-d₆ 中におけるクマリン部位(3 位置換体)を有するアミドとクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを行った。クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの-NH のプロトンは 8.47ppm に観測され、クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの-NH のプロトンは 9.06ppm とより低磁場側に観測された。クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドは環状エステル部位のカルボニル基と分子内水素結合により、分子間で水素結合形成ができずゲル化能を有しないと考えられているが、この結果のみでは分子内水素結合を形成しているとは判断できない。

・温度可変 ^1H -NMR 測定による比較

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドについて Toluene- d_8 の 10wt% 溶液における温度可変 ^1H -NMR 測定を行った。

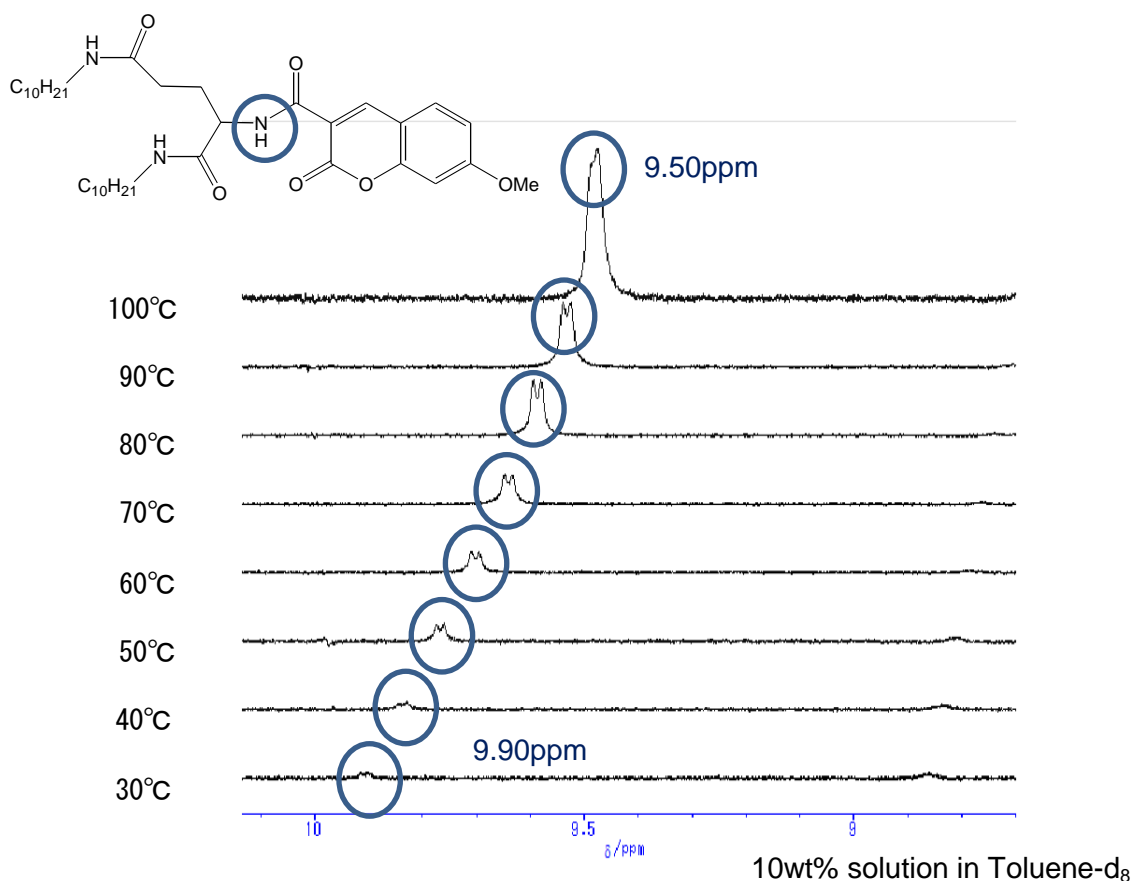


Fig.10 VT- ^1H -NMR spectra of coumarin-3-carboxamide solution in toluene- d_8

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドについて温度可変 ^1H -NMR 測定を行った。温度低下に伴い、9.50ppm から 9.90ppm に図に示したプロトンが低磁場シフトしていることが確認できた。

同様に、クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドについて Toluene-d₈ 10wt% ゲル状態における温度可変 ¹H-NMR 測定を行った。

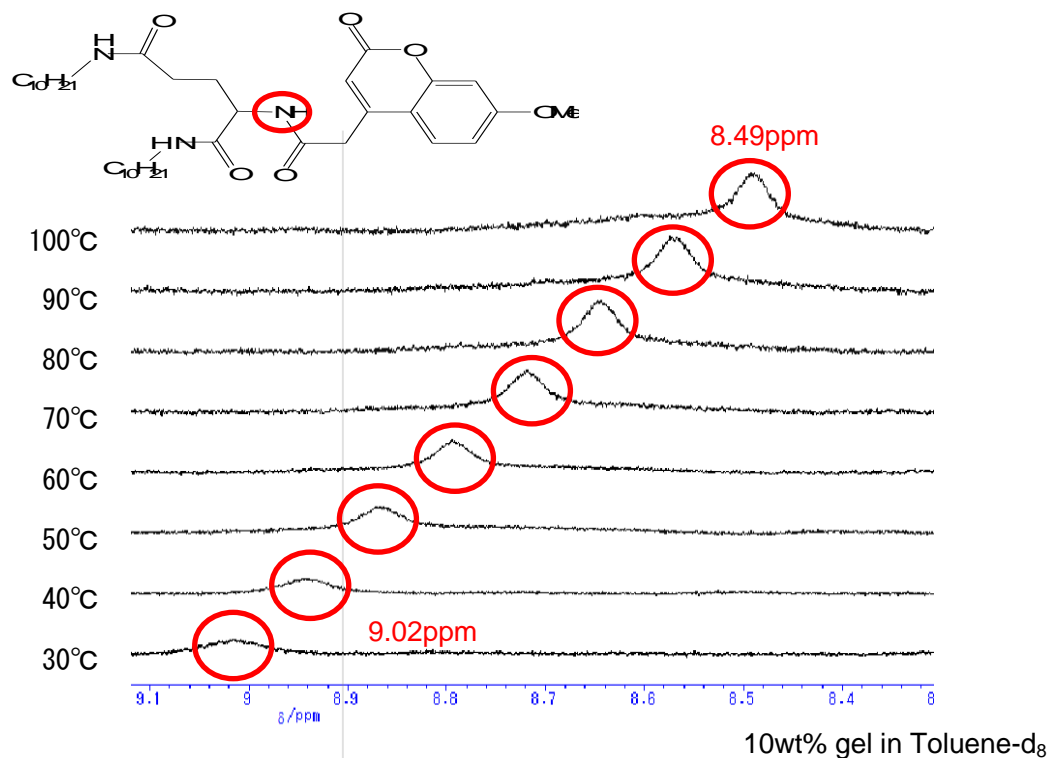


Fig.11 VT-¹H-NMR spectra of coumarin-4-acetamide 10wt% gel in toluene-d₈

クマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの 10wt%ゲルにおける温度可変 ¹H-NMR 測定結果より、温度低下に伴い 8.49ppm から 9.02ppm に図に示したプロトンが低磁場シフトしていることが確認できた。クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドの場合と異なりゲル状態のサンプルでは、高温でも若干ブロードしているが、温度低下に伴ってブロードしたピークがほとんど観測できなくなっていることがわかる。

・固体 IR スペクトル測定による比較

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドとクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドについて固体 IR スペクトル測定による比較を行った。

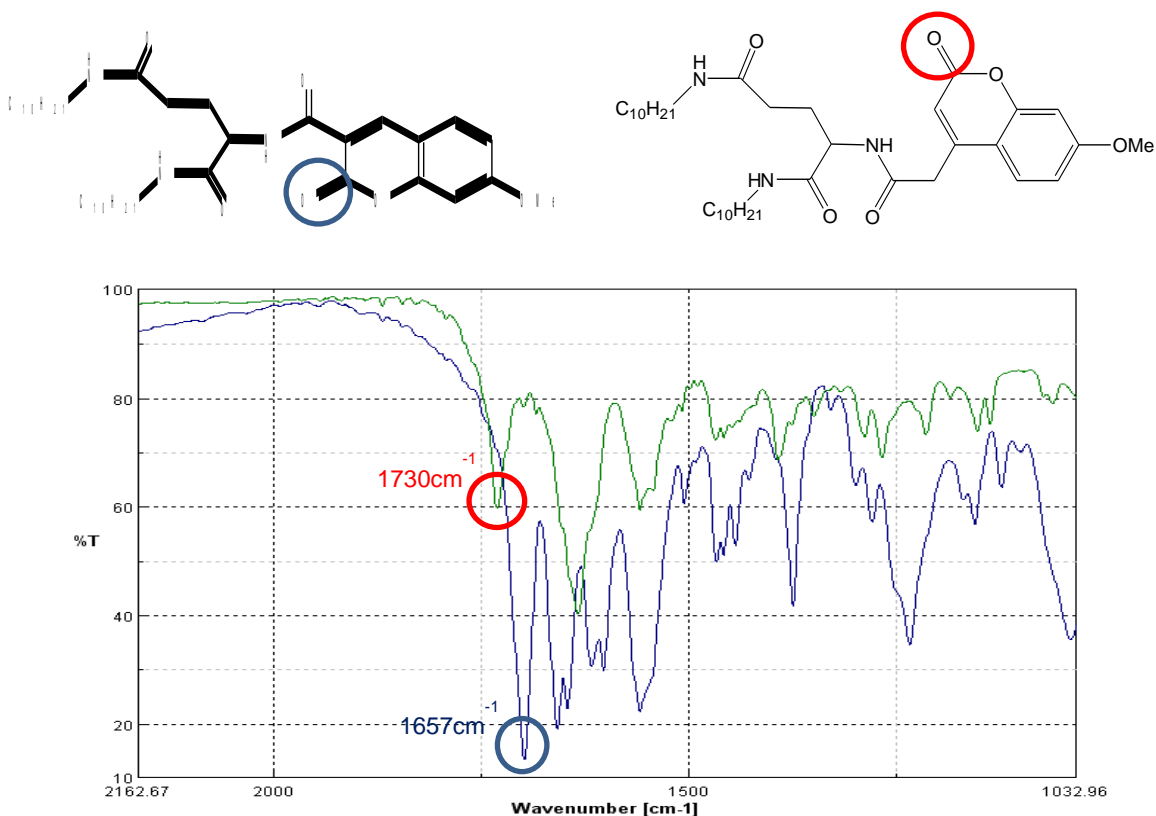


Fig. 12 IR spectra of coumarin-3-carboxamide derivative and coumarin-4-acetamide derivative in KBr (C=O stretching vibration region)

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドとクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドの固体 IR スペクトルを行った。IR スペクトル測定の結果、NH 伸縮振動には変化は見られなかったが、エステルのカルボニル基の C=O 伸縮振動に由来する吸収に変化が見られ、クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドでは 1657cm⁻¹ でクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドでは 1730cm⁻¹ に強い吸収が確認された。水素結合の影響を受けているカルボニル基の C=O 伸縮振動は 40~70 cm⁻¹ 程度低波数側に吸収が見られ、また一般に不飽和環状エステル部位のカルボニル基の C=O 伸縮振動は 1720cm⁻¹ 付近に吸収が見られる⁷⁾ことから、クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドのエステル部位のカルボニル基は水素結合をしていると判断できる。

・液体 IR スペクトル測定による比較

クマリン部位(3 位置換体)を有するアミドとクマリン部位(4 位置換体)を有するアミドについて液体 IR スペクトル測定による比較を行った。

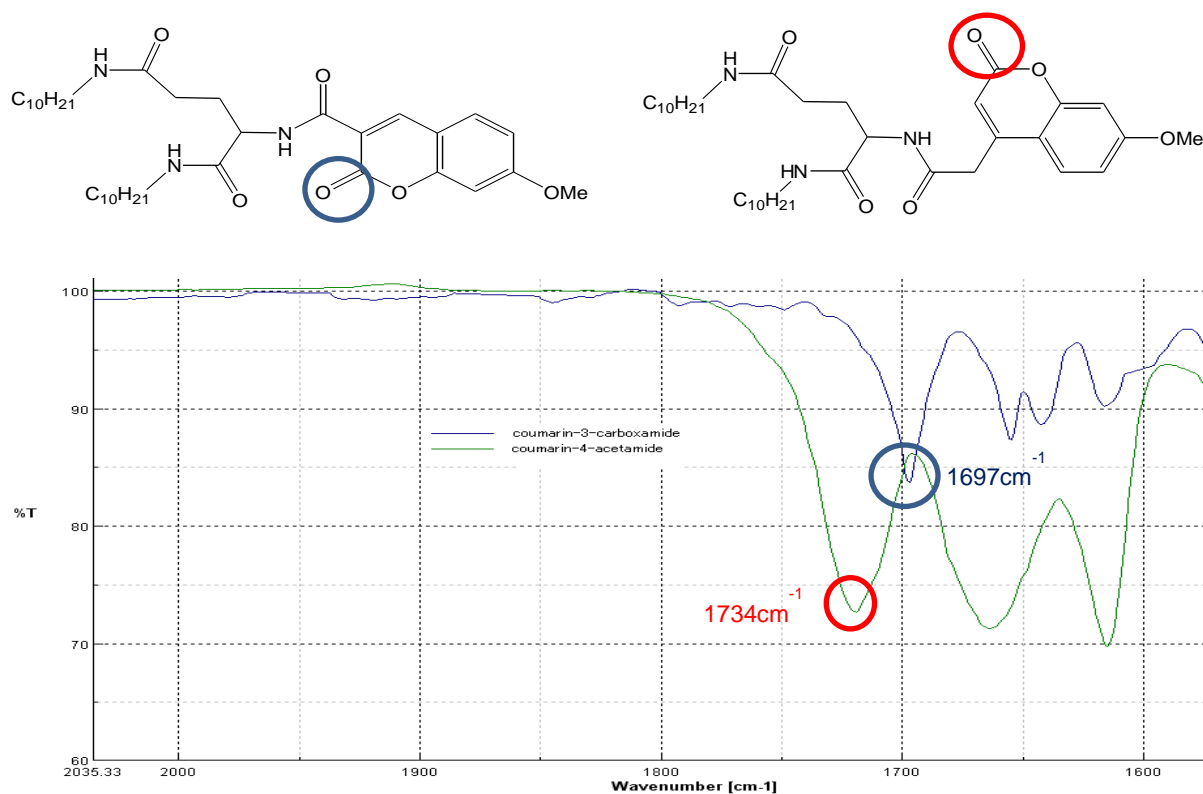


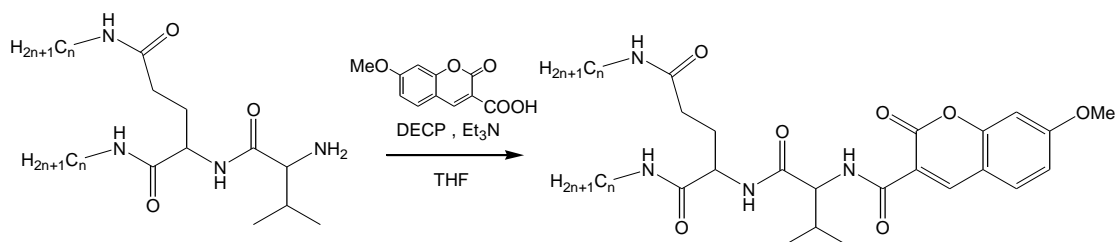
Fig. 13 IR spectra of coumarin-3-carboxamide derivative and coumarin-4-acetamide derivative in 1mM toluene (C=O stretching vibration region)

1mM トルエン溶液中でクマリン部位(3 位置換体)とクマリン部位(4 位置換体)の液体 IR スペクトルを行った。エステルのカルボニル基の C=O 伸縮振動に由来する吸収に変化が見られ、クマリン部位(3 位置換体)では 1697cm⁻¹でクマリン部位(4 位置換体)では 1734cm⁻¹に強い吸収が確認された。液体状態においても固体 IR スペクトル測定と同様の傾向が見られたため、この結果よりクマリン部位(3 位置換体)のエステル部位のカルボニル基は水素結合をしていると判断できる。

4-3 Glu-Val-coumarin 誘導体の合成と評価

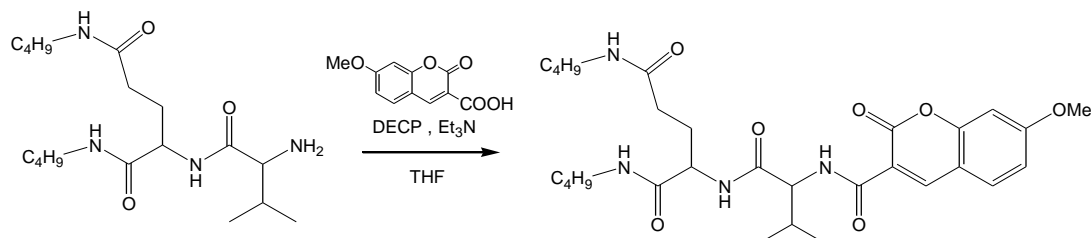
4-3-1 Glu-Val-coumarin 誘導体(3 位置換体)の合成

Glu-coumarin 誘導体(3 位置換体)の合成スキームを以下に示す。



アルキル鎖長の異なる Glu-Val-NH₂ とクマリンカルボン酸誘導体を DECP を用いて縮合反応を行い、Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体の合成を行った。

(1) Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体(n=4)の合成



Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.40mmol)と Et₃N 0.3ml(2.04mmol)、7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.31g(1.41mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.3ml(1.98mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

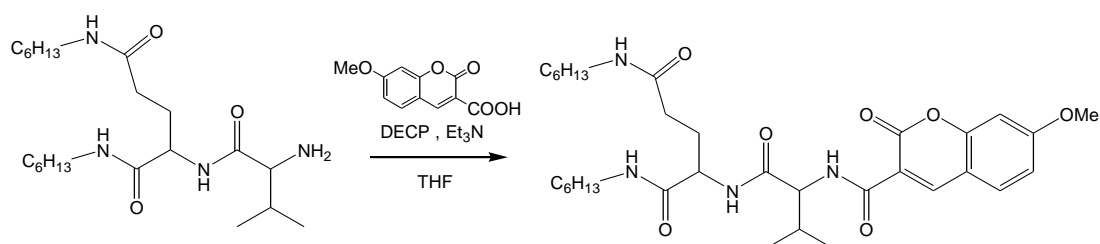
収量 : 0.67g(1.19mmol) 収率 : 85.0% m.p. 222-227°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(4H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.92(3H, s, -OCH₃), 4.10(1H, d, *J*

6.6,CH),4.29(1H,m,CH),5.80(1H,m,NH),6.88(1H,m,NH)
 6.95(2H, m,ArH), 7.57(1H,d, *J*7.4,ArH), 8.08(1H,d, *J*6.8,
 NH),8.77(1H,s,CH), 9.34(1H,d, *J*7.0,NH)

EI MS *m/z* 558(M⁺)

(2) Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体(n=6)の合成



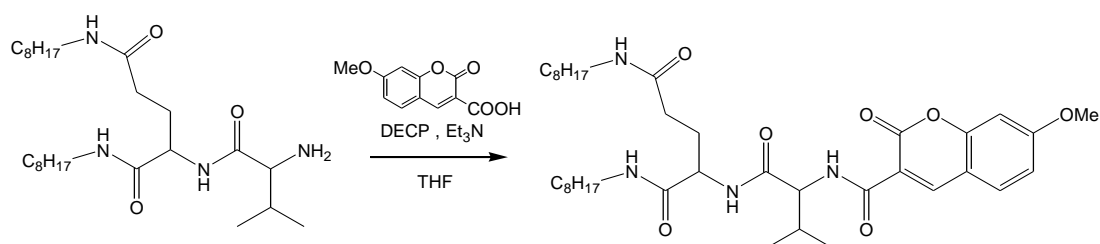
Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.21mmol)と Et₃N 0.3ml(2.04mmol)、
 7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.27g(1.22mmol)を THF に溶解させ、氷
 浴下 diethyl cyanophosphonate 0.3ml(1.98mmol)を加え 1 時間攪拌した。その
 後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を
 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 0.64g(1.04mmol) 収率 : 85.9% m.p. 214-217°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J*6.8-CH₃),1.03(6H,d, *J*
 6.8,CH₃),1.26(12H,m,CH₂),1.52(4H, m,CH₂)
 2.04(2H, m,CH₂),2.27(2H,t, *J*6.5, COCH₂),2.68(1H,m,CH)
 3.22(4H, m,CH₂NH),3.92(3H, s, -OCH₃)
 4.10(1H,d, *J*6.6,CH),4.29(1H,m,CH),
 5.80(1H,m,NH),6.88(1H,m,NH)
 6.95(2H, m,ArH), 7.57(1H,d, *J*7.4,ArH), 8.09(1H,d, *J*7.0, NH)
 8.77(1H,s,CH), 9.34(1H,d, *J*6.9,NH)

EI MS *m/z* 614(M⁺)

(3) Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体(n=8)の合成



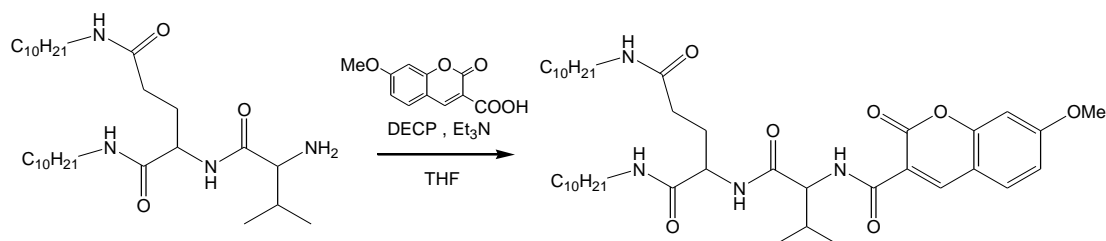
Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.07mmol)と Et₃N 0.3ml(2.04mmol)、7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.24g(1.09mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.3ml(1.98mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 0.67g(1.04mmol) 収率 : 93.3% m.p. 190-191°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 7.0-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(20H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂), 2.68(1H, m, CH)
3.22(4H, m, CH₂NH), 3.92(3H, s, -OCH₃)
4.10(1H, d, *J* 6.7, CH), 4.29(1H, m, CH),
5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)
6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, *J* 7.3, ArH), 8.09(1H, d, *J* 6.8, NH)
8.77(1H, s, CH), 9.34(1H, d, *J* 7.0, NH)

EI MS *m/z* 670(M⁺)

(4) Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体(n=10)の合成



Glu-Val-NH₂ 0.50g(0.95mmol)と Et₃N 0.3ml(2.14mmol)、7-methoxycoumarin-3-carboxylic acid 0.22g(0.99mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.3ml(1.98mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

收量 : 0.61g(8.39mmol) 收率 : 88.3% m.p. 197-200°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=0.86(6\text{H}, \text{t}, J7.0\text{-CH}_3), 1.03(6\text{H}, \text{d}, J$
6.8, $\text{CH}_3), 1.26(28\text{H}, \text{m}, \text{CH}_2), 1.52(4\text{H}, \text{m}, \text{CH}_2)$
2.04(2H, m, $\text{CH}_2), 2.27(2\text{H}, \text{t}, J6.4, \text{COCH}_2), 2.68(1\text{H}, \text{m}, \text{CH})$
3.22(4H, m, $\text{CH}_2\text{NH}), 3.92(3\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_3)$
4.10(1H, d, $J6.6, \text{CH}), 4.29(1\text{H}, \text{m}, \text{CH}),$
5.80(1H, m, NH), 6.88(1H, m, NH)
6.95(2H, m, ArH), 7.57(1H, d, $J7.4, \text{ArH}), 8.09(1\text{H}, \text{d}, J6.8, \text{NH})$
8.77(1H, s, CH), 9.34(1H, d, $J7.0, \text{NH})$

EI MS m/z 726(M^+).

・ゲル化実験

下記の化合物のゲル化実験結果を示す。

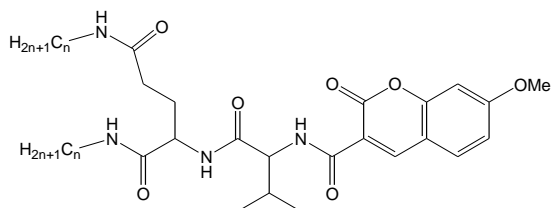


Table 3. Gelation properties of
Glu-Val-coumarin-3-carboxamide derivatives

	n=4	n=6	n=8	n=10
Hexane	I	I	I	I
Cyclohexane	I	P	P	P
Methanol	S	S	S	S
Ethanol	G(8.0)	S	S	S
Benzene	PG	G(0.84)	G(0.68)	G(0.73)
Toluene	PG	G(0.49)	G(0.70)	G(0.60)
Chloroform	S	S	S	S
THF	G(2.0)	S	S	S
Acetonitrile	PG	I	I	I
DMF	S	S	S	S
DMSO	S	S	S	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate PG:
partial gel
G: gel (wt%)

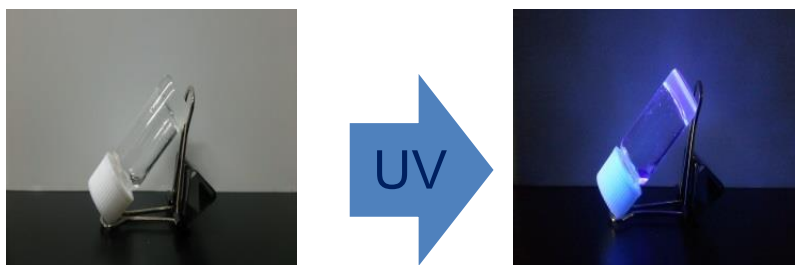
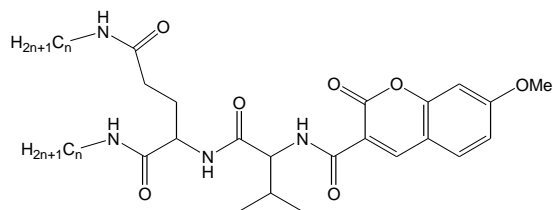


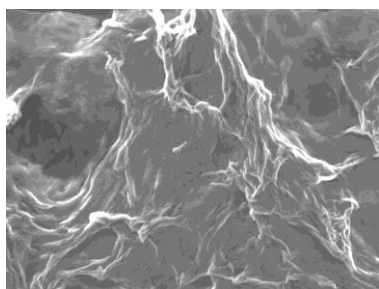
Fig.14 Gel of Glu-Val-coumarin-3carboxamide derivative
(n=10, 0.6wt%, in toluene)

・ SEM 像観察

下記の化合物の SEM 像観察結果を示す。

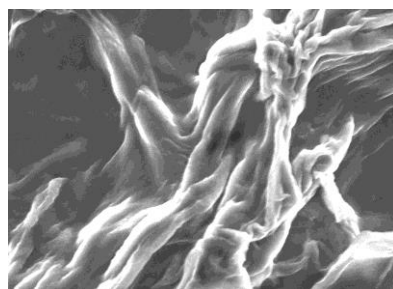


A



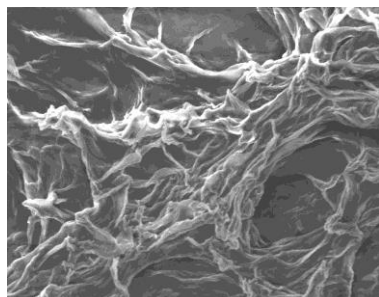
— : 1μm

B



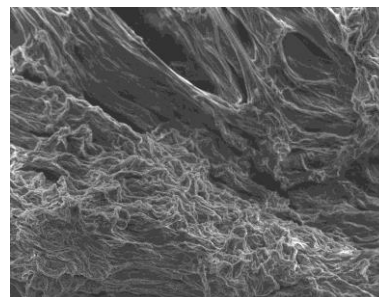
— : 1μm

C



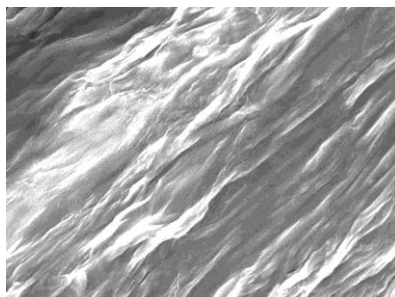
— : 1μm

D



— : 1μm

E



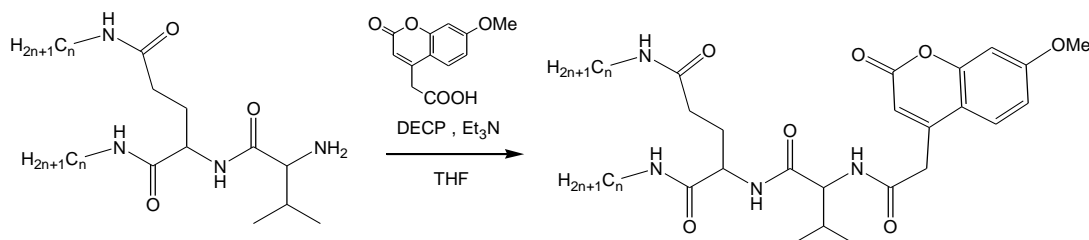
— : 1μm

Fig.15 SEM images of the gel of Glu-Val-coumarin-3carboxamide derivatives (A,B: n=10 ,C: n=8, D: n=6, E:n=4)

Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体のゲル化実験および SEM 像観察結果を示した。Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体は分子内の水素結合によってゲルの形成が確認できなかったのに対し、**valine** 部位を導入することでベンゼン、トルエン、THF で非常に良好なゲル化能を示した。この結果は、グルタミン酸アミド部位が **valine** の導入により、分子間での集合が容易になったことを示唆している。

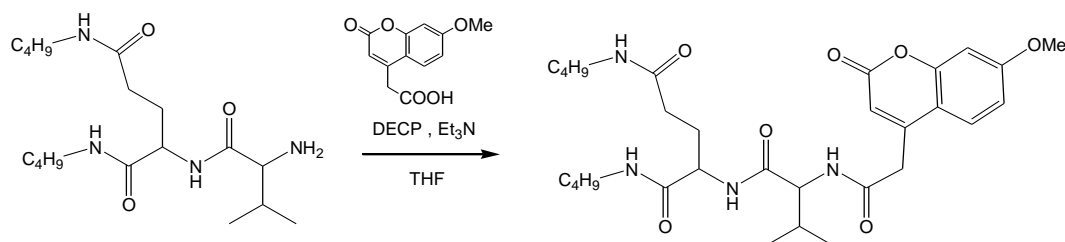
4-3-2 Glu-Val-coumarin 誘導体(4 位置換体)の合成

Glu-coumarin 誘導体(4 位置換体)の合成スキームを以下に示す。



アルキル鎖長の異なる Glu-Val-NH₂ とクマリンカルボン酸誘導体を DECP を用いて縮合反応を行い、Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体の合成を行った。

(1) Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体(n=4)の合成



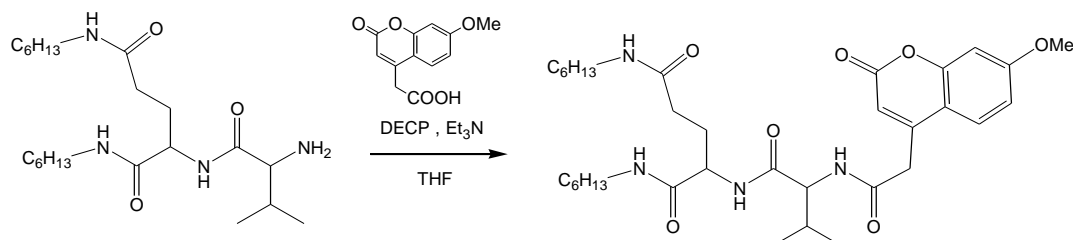
7-methoxycoumarin-4-acetic acid 0.33g(1.41mmol) 、 Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.40mmol) と Et₃N 0.4ml(2.72mmol) を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.64mmol) を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、淡黄色固体を得た。

収量 : 0.42g(0.73mmol) 収率 : 52.4% m.p. 283-286°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 6.9-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(4H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.4, COCH₂), 2.68(1H, m, CH)
 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂), 3.92(3H, s, -OCH₃)
 4.10(1H, d, *J* 6.5, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH),
 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH), 6.95(2H, m, ArH),
 7.56(1H, d, *J* 7.2, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.7, NH)
 8.40(1H, d, *J* 7.0, NH)

EI MS *m/z* 572(M⁺)

(2) Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体(n=6)の合成



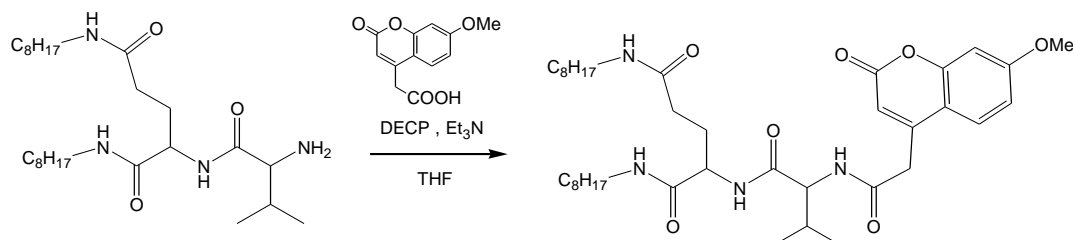
7-methoxycoumarin-4-acetic acid 0.31g(1.32mmol) 、 Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.21mmol)と Et₃N 0.4ml(2.72mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.64mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、淡黄色固体を得た。

収量 : 0.51g(0.81mmol) 収率 : 67.3% m.p. 279-280°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 7.0-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(12H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.3, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂), 3.92(3H, s, -OCH₃), 4.10(1H, d, *J* 6.8, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH), 6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.1, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.8, NH), 8.40(1H, d, *J* 7.0, NH)

EI MS *m/z* 628(M⁺)

(3) Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体(n=8)の合成



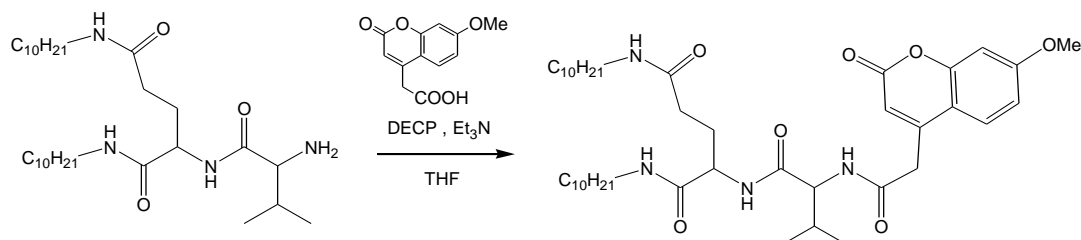
7-methoxycoumarin-4-acetic acid 0.26g(1.11mmol) 、 Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.07mmol)と Et₃N 0.4ml(2.72mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.64mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、淡黄色固体を得た。

収量 : 0.58g(0.85mmol) 収率 : 79.5% m.p. 274-278°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(20H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)
 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.2, COCH₂), 2.68(1H, m, CH)
 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂), 3.92(3H, s, -OCH₃)
 4.10(1H, d, *J* 6.7, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH),
 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH), 6.95(2H, m, ArH),
 7.56(1H, d, *J* 7.3, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.9, NH)
 8.40(1H, d, *J* 7.0, NH)

EI MS *m/z* 684(M⁺)

(4) Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体(n=10)の合成



7-methoxycoumarin-4-acetic acid 0.22g(0.99mmol) 、 Glu-Val-NH₂ 0.50g(0.95mmol)と Et₃N 0.4ml(2.72mmol)を THF に溶解させ、氷浴下 diethyl cyanophosphonate 0.4ml(2.64mmol)を加え 1 時間攪拌した。その後室温に戻してさらに 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 5%Na₂CO₃ 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、淡黄色固体を得た。

収量 : 0.56g(0.76mmol) 収率 : 79.7% m.p. 268-271°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ= 0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.2, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.22(4H, m, CH₂NH), 3.88(2H, s, CH₂), 3.92(3H, s, -OCH₃), 4.10(1H, d, *J* 6.7, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.80(1H, m, NH), 6.29(1H, s, CH), 6.88(1H, m, NH), 6.95(2H, m, ArH), 7.56(1H, d, *J* 7.3, ArH), 7.75(1H, d, *J* 6.9, NH), 8.40(1H, d, *J* 7.0, NH)

EI MS *m/z* 740(M⁺)

・ゲル化実験

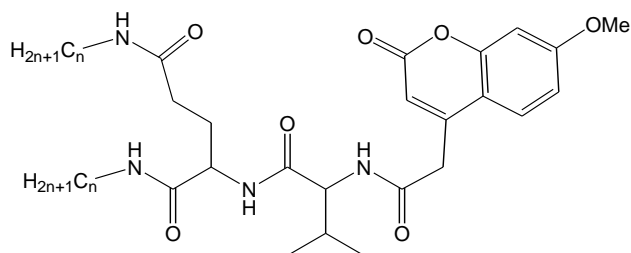


Table 4. Gelation properties of
Glu-Val-coumarin-4-acetamide derivatives

	n=4	n=6	n=8	n=10
Hexane	I	I	I	I
Cyclohexane	I	I	I	P
Methanol	P	P	S	S
Ethanol	P	P	P	S
Benzene	I	P	PG	G(0.73)
Toluene	P	P	PG	G(0.80)
Chloroform	S	S	S	S
THF	P	S	S	S
Acetonitrile	I	I	P	P
DMF	P	S	S	S
DMSO	S	S	S	S

I: insoluble S: soluble P: precipitate PG: partial
gel G: gel (wt%)

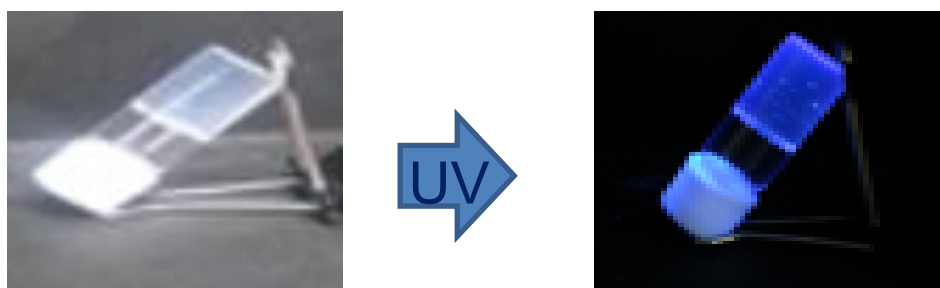


Fig.16 Gel of Glu-Val-coumarin-4-acetamide derivative
(n=10, 0.8wt%, in toluene)

Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体のゲル化実験結果を上を示した。Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体では合成したすべての化合物でゲルを形成したが、Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体は $n=10$ の化合物を除いてゲルの形成が確認できなかった。Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体の場合、Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体に比べて分子間で水素結合を形成しやすい構造をとっているものの、逆に溶解性の低下をもたらしていると考えられる。

4-4 結論

本章ではグルタミン酸骨格を基盤としたクマリン部位を有するゲル化剤の合成について述べた。置換位置の異なるクマリンカルボン酸誘導体の合成を行い、Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体と、Glu-coumarin-4-acetamide 誘導体のゲル化能の検討を行った。Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体は種々の溶媒でゲル化実験を行ったが、いずれの誘導体もゲルを形成しなかった。この原因はグルタミン酸のアミド部位とクマリンの環状エステルのカルボニル部位で分子内水素結合を形成しているためであり、IR スペクトル測定によってもこのことが確認された。一方、Glu-coumarin-4-acetamide 誘導体は Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体と異なり、分子内で水素結合を形成しないためいくつかの溶媒でゲルの形成が確認できた。さらにゲルを形成しなかった Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体に valine 部位を導入した Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体の合成を行い、ゲル化能の評価を行った。これらの化合物は、Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体と異なり、ベンゼン、トルエン、THF などの溶媒で良好なゲル化能を示した。valine 部位の導入により、グルタミン酸のアミド部位が非常に効果的にゲル形成に寄与していることが考えられる。また Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体の合成も行い、ゲル化能の評価を行ったところ、 $n=10$ の化合物を除いてゲルの形成が確認できなかった。Glu-Val-coumarin-4-acetamide 誘導体の場合、Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体に比べて分子間でより多くの水素結合部位を有しているが、アルキル鎖長が短くなるにつれそれらの有機溶媒に対する溶解性の低下をもたらしていることが考えられる。

参考文献

- 1) Robert E. Bachman, Anthony J. Zuccherro, and Jamie L. Robinson, *Langmuir*, **2012**, *28*, 27-30
- 2) Minghua Liu *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **2010**, *114* (4), 1586–1590
- 3) (a) Yu H, Mizufune H, Uenaka K, Moritaki T, Koshima H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8932
(b) Königs P, Neumann O, Hackelöer K, Kataeva O, Waldvogel SR. *Eur J. Org. Chem.*, **2008**, 343
(c) Ji W, Liu G, Xu M, Dou X, Feng C. *Chem Commun.* **2014**, *50*, 15545
(d) Huang Y, Zhang Y, Yuan Y, Cao W. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 2124
- 4) Song, Aimin, Wang, Xiaobing, Lam, Kit S. , *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*(9), 1755-1758
- 5) Basanagouda, M. *et al.*, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2011**, *73*(1), 88-92
- 6) S.Y.Park *et al.*, *Chem.Eur.J.*, **2010**, *16*, 7437-7447
- 7) M.Hesse, B.Zeeh, H.Meier, 有機化学のためのスペクトル解析法, 化学同人 (2010)

第5章 1,2,3-トリアゾール部位を導入したゲル化剤の合成および機

能評価

5-1 序論

トリアゾールとは含窒素複素環化合物の一種で、5員環に3つの窒素原子を含む構造をとっている。トリアゾールの異性体には1,2,3-トリアゾールと1,2,4-トリアゾールが存在し、これらの構造は医薬品¹⁾にも含まれている。1,2,3-トリアゾール誘導体はSharplessらによって提唱されているクリックケミストリー²⁾の中心的な反応の一種で、これらはアジド化合物とアルキンとの付加環化反応で簡便に合成可能であると報告³⁾されている。

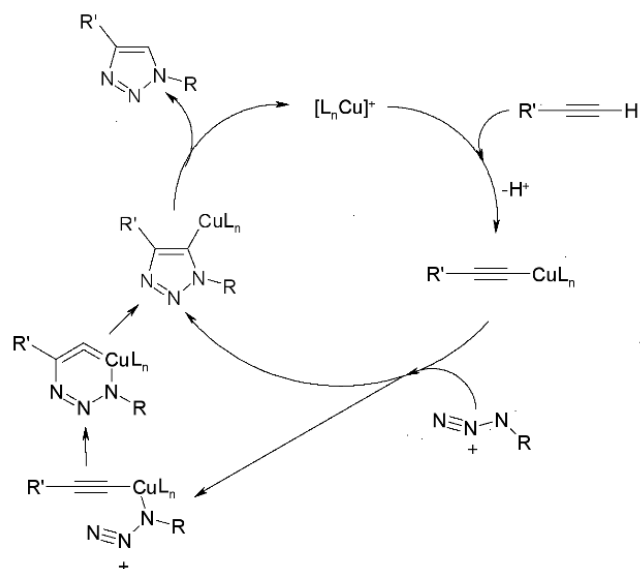


Fig.1 Azide-Alkyne Huisgen Cycloaddition⁴⁾

一方、トリアゾール誘導体は配位子としても知られており、金属イオンとの錯形成が可能である点を利用して機能性材料⁵⁾や、金属イオンセンサー⁶⁾としても応用されている。

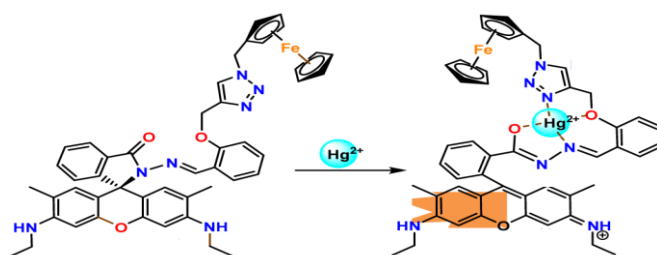


Fig.2 Triazole-appended sensor for Hg^{2+} ^{6c)}

トリアゾールと金属イオンの錯形成を駆動力としたゲルの例として、ヒートセット型ゲル⁷⁾や、スピנקロスオーバー⁸⁾、光異性化特性⁹⁾を有する新しい物性を有するゲル化剤も報告されている。

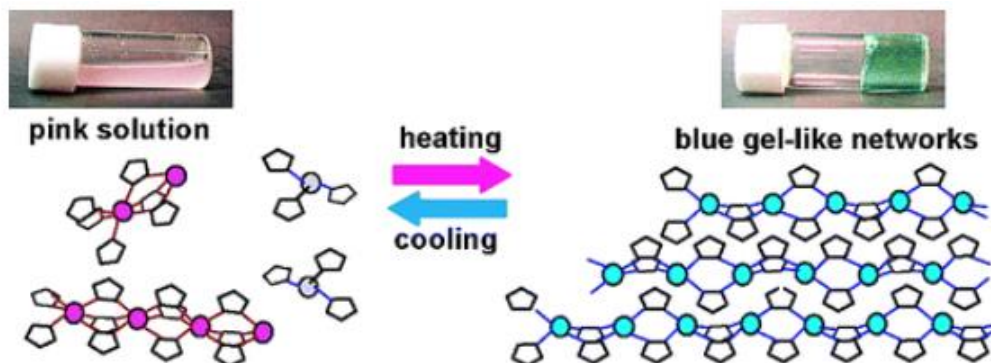
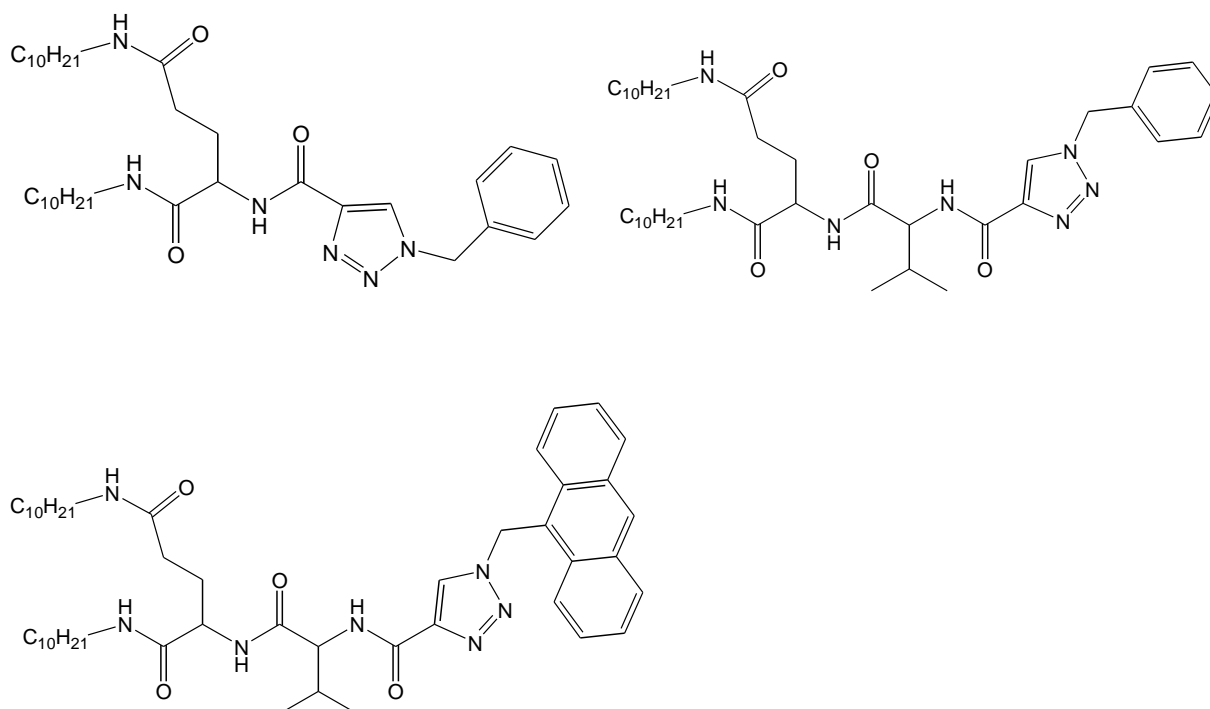


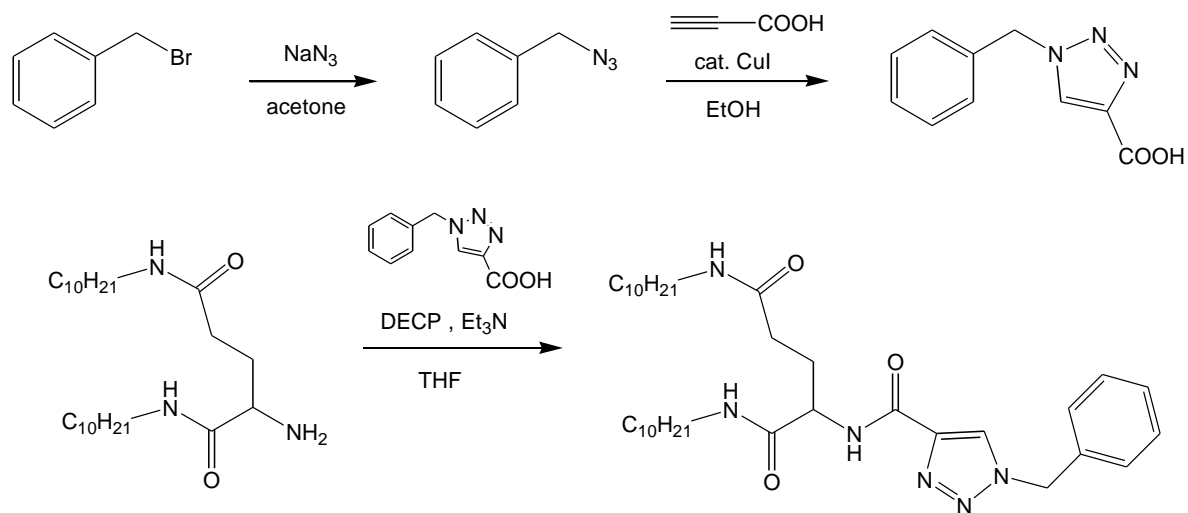
Fig.3 Heat-set type Triazole-Co complex gel⁷⁾

そこで本章では、グルタミン酸部位にトリアゾール骨格を導入した金属イオンの検出を目的としたゲル化剤の合成と特性評価について述べる。また、蛍光性官能基としてアントラセンを導入した化合物の合成と特性評価を行った。



5-2 Glu-triazole 誘導体の合成と評価

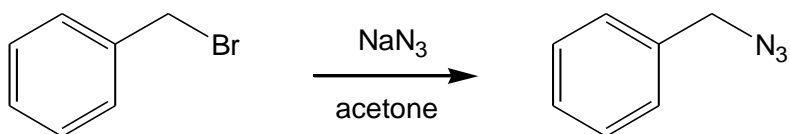
以下に合成スキームを示す。



Scheme 5-1

Benzylbromide を出発原料として NaN_3 を反応させて benzylazide を合成、propionic acid との Click 反応により 1,2,3-triazole 誘導体を合成し、Glu- NH_2 との縮合反応で目的物の合成を行った。

(1) benzyl azide の合成



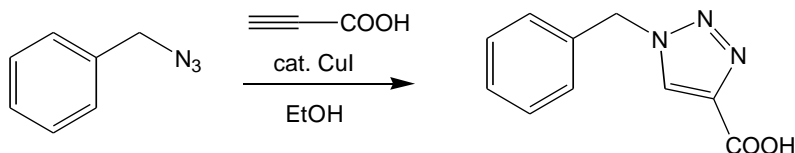
Benzyl bromide 6.00g(35.0mmol)と sodium azide 3.42g(52.6mmol)をアセトンに加えて、20 時間加熱還流を行った。放冷後、溶媒を減圧下留去し残渣をジエチルエーテルで抽出、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して淡黄色液体を得た。

収量 : 3.94g(29.6mmol) 収率 : 84.6%

IR : 2097 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=4.34(2\text{H}, \text{s}, -\text{CH}_2)$, 7.31-7.40(5H, m, Ar-H)

(2) 1-benzyl-4-carboxy1,2,3-triazole の合成

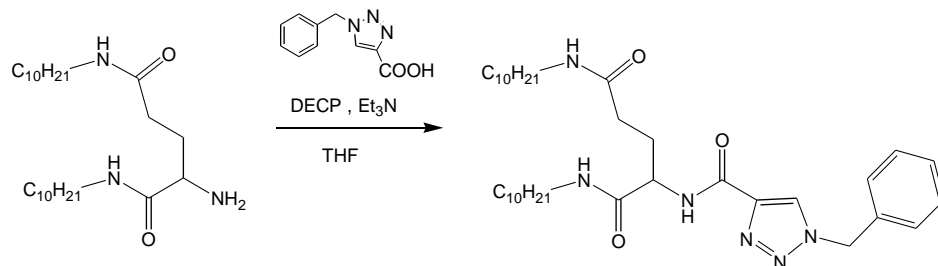


Benzyl azide 3.00g(22.5mmol)と propiolic acid 1.5ml(24.4mmol)をエタノールに溶解させ、触媒量の CuI を加え 12 時間加熱還流を行った。放冷後 CuI をろ別し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をヘキサンで洗浄し淡黄色固体を得た。

収量 : 3.08g(15.2mmol) 収率 : 67.6%

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: $\delta=5.64(2\text{H}, \text{s}, \text{CH}_2)$, 7.35-7.38(5H, m, ArH), 8.77(1H, s, CH)
13.15(1H, s, OH)

(3) Glu-triazole 誘導体の合成(C=10)



トリアゾールカルボン酸誘導体 0.48g(2.36mmol)、Glu-NH₂ 1.00g(2.34mmol)と Et₃N 0.5ml(3.59mmol)を THF に溶解させ、diethyl cyanophosphonate 0.6ml(3.01mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 1.19g(1.95mmol) 収率 : 83.3% m.p. 143-147°C

¹H-NMR(CDCl₃): δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.5, COCH₂), 3.25(4H, m, CH₂NH), 4.29(1H, m, CH), 5.65(2H, s, CH₂), 7.34-7.40(5H, m, ArH), 7.74(1H, m, NH), 8.00(1H, m, NH), 8.19(1H, d, *J* 6.8, NH), 8.67(1H, s, CH)

MS(EI) m/z=610

・ゲル化実験

Glu-triazole 誘導体のゲル化実験結果を以下に示す。

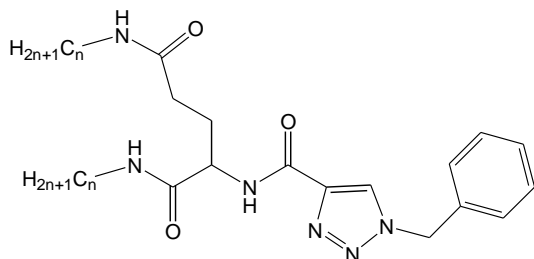


Table 1 Gelation test of Glu-triazole derivative

Chloroform	S
Ethanol	S
Benzene	P
DMSO	S
Cyclohexane	P
Toluene	P
Hexane	I
DMF	S
THF	S
Acetonitrile	P
Dichloromethane	S
Methanol	S

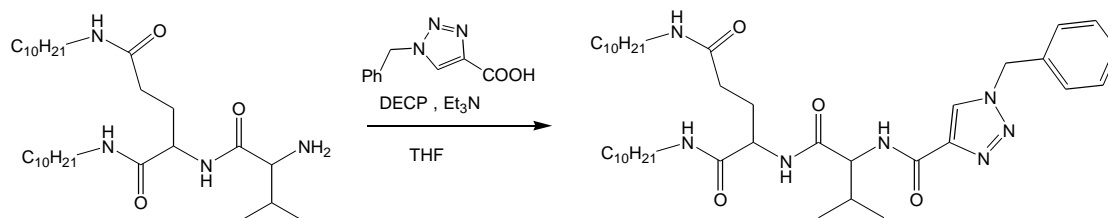
S=Solution I=Insoluble G=Gel PG=Partial Gel P=Precipitate

Glu-triazole 誘導体のゲル化実験の結果を上を示した。この化合物は、いずれの溶媒でもゲル化を示さなかった。前章で述べた Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体の場合と同様に、グルタミン酸アミドの NH 部位とトリアゾール部位での分子内水素結合に起因していると考えられる。そこで前章と同様に valine 部位を導入した化合物の合成を行いゲル化能の検討を行った。

5-3 Glu-Val-triazole 誘導体の合成と評価

5-3-1 Glu-Val-triazole-Ph の合成と機能評価

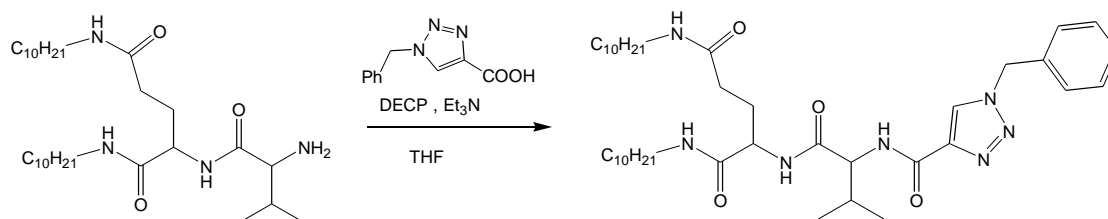
以下に合成スキームを示す。



Scheme 5-2

Glu-Val-NH₂ を出発原料として 1,2,3-triazole 誘導体と縮合反応により Glu-Val-triazole-Ph の合成を行った。

・ Glu-Val-triazole の合成(n=10)



トリアゾールカルボン酸誘導体 0.39g(1.92mmol)、Glu-Val-NH₂ 1.00g(1.91mmol)と Et₃N 0.5ml(3.59mmol)を THF に溶解させ、diethyl cyanophosphonate 0.5ml(2.51mmol)を加え 1 日攪拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、白色固体を得た。

収量 : 0.89g(1.25mmol) 収率 : 65.1% m.p. 189-192°C

MS(EI) m/z=710

¹H-NMR(CDCl₃) : δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, *J* 6.8, CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂), 2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.5, COCH₂), 2.68(1H, m, CH), 3.25(4H, m, CH₂NH), 4.10(1H, d, *J* 6.6, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.65(2H, s, CH₂), 6.92(1H, d, *J* 6.8, NH), 7.34-7.40(5H, m, ArH), 7.74(1H, m, NH), 7.95(1H, m, NH), 8.19(1H, d, *J* 6.8, NH), 8.67(1H, s, CH)

・ゲル化実験

Glu-Val-triazole 誘導体(C=10)のゲル化実験結果を以下に示した。

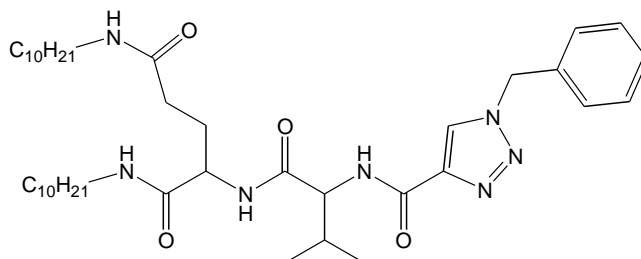


Table2 Gelation test of Glu-Val-triazole derivative

Chloroform	S
Ethanol	S
Benzene	0.4wt%
DMSO	S
Cyclohexane	I
Toluene	0.2wt%
Hexane	I
DMF	S
THF	S
Acetonitrile	P
Dichloromethane	S
Methanol	S

S=Solution I=Insoluble G=Gel PG=Partial Gel P=Precipitate



Fig.4 Optical image (0.2wt% in Toluene) and SEM image of the gel of Glu-Val-triazole derivative.

Glu-Val-triazole 誘導体のゲル化実験の結果より、この化合物はベンゼン、トルエンで良好なゲル化能を示すことが確認できた。この結果は前章で述べたのと同様に valine 部位の導入によってグルタミン酸アミドが分子間での集合体形成が可能になったことを示唆している。

・金属イオン添加実験

下記の化合物の 1wt%トルエンゲルに 3 当量の種々の金属イオン添加実験を行った。

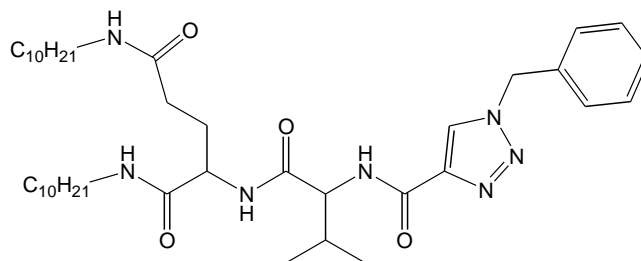


Fig.5 The hot solutions of Glu-Val-triazole derivative in toluene (1wt%) upon addition of 3eq. cations as perchlorate salts after cooling to room temperature.

金属イオンの添加実験の結果より、 Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} を添加すると、Fig.4 のように Hg^{2+} イオン添加時のみゲルが溶液に変化することが確認された。すでに報告¹⁰⁾されているように、トリアゾール部位と Hg^{2+} イオンが Fig.6 のような錯体を形成していることが推定され、分子間での水素結合を形成できなくなったことが考えられる。

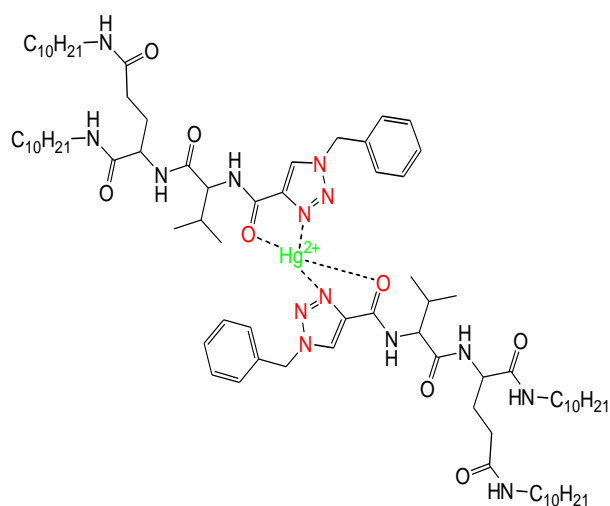
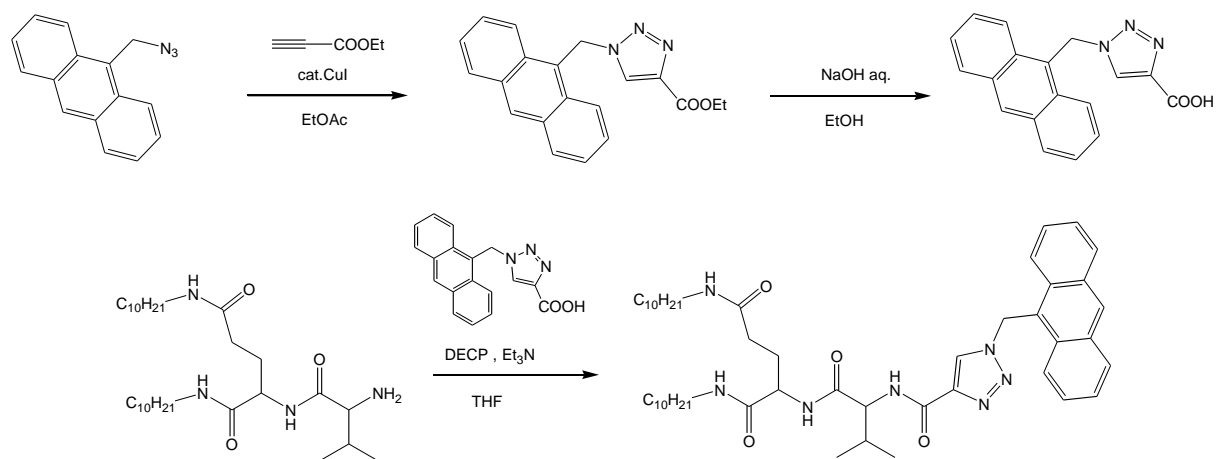


Fig.6 Proposed complex formation for Glu-Val-triazole derivative with Hg^{2+} ion

5-3-2 Glu-Val-tiazole-Antracene の合成と機能評価

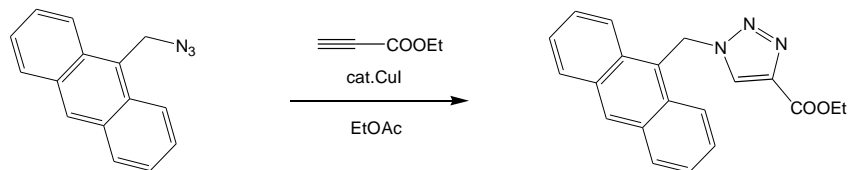
以下のスキームに従い、蛍光性部位を導入した Glu-Val-tiazole-Antracene の合成を行った。



Scheme 5-3

9-アジドメチルアントラセンを出発原料とし、Ethyl propiolate との Click 反応で 1,2,3-トリアゾール部位を合成、エステルの加水分解によりカルボン酸を得た後、Glu-Val-NH₂ との縮合反応により目的物を合成した。

・ Ethyl 1-(9-anthryl)-1,2,3-triazole-4-carboxylate の合成

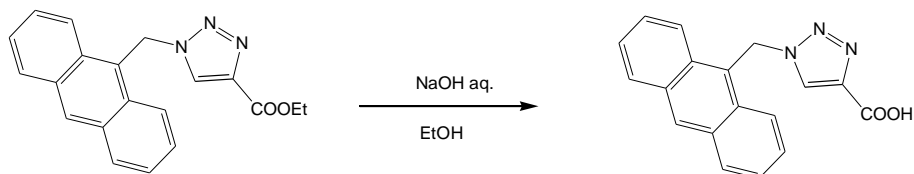


9-azidomethylantracene 1.00g(4.28mmol) と ethyl propiolate 0.65ml(6.30mmol)を酢酸エチルに溶解させ、触媒量の CuI を加え一晩加熱還流を行った。放冷後 CuI をろ別し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をヘキサンで洗浄し淡黄色固体を得た。

収量：1.25g(3.79mmol) 収率：88.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ =1.29(3H,t, J 6.8, CH_3),4.29(2H,m,- CH_2)
 5.52(2H,s,- CH_2),7.56-7.66(4H,m,-ArH)
 8.15(2H,d, J 7.9, -ArH),8.45(2H,d, J 8.5,-ArH)
 8.61(1H,s,-ArH),8.71(1H,s,-CH)

・ 1-(9-anthryl)-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid の合成

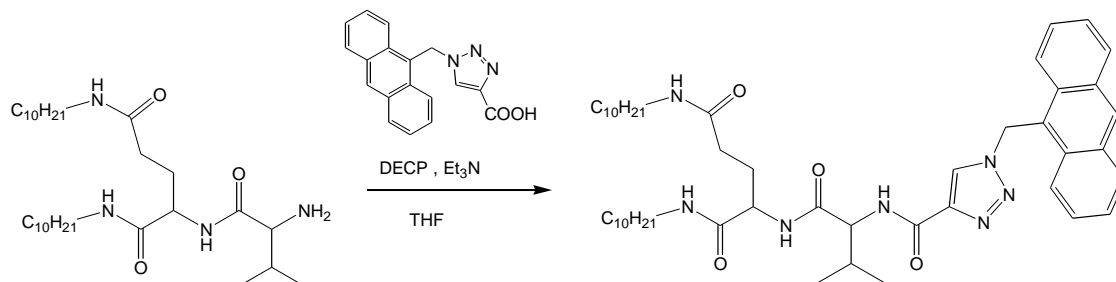


エステル体 1.00g(3.01mmol)をエタノールに溶解させ、10%NaOH 水溶液を 5ml 加え室温で 5 時間攪拌した。10%塩酸を加えて析出した固体をヘキサンで洗浄し淡黄色固体を得た。

収量：0.86g(2.84mmol) 収率：94.4%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ =5.52(2H,s,- CH_2),7.56-7.66(4H,m,-ArH)
 8.15(2H,d, J 7.9, -ArH),8.45(2H,d, J 8.5,-ArH)
 8.61(1H,s,-ArH),8.71(1H,s,-CH),13.08(1H,brs,-OH)

・ Glu-Val-tiazole-Antracene の合成(n=10)



トリアゾールカルボン酸誘導体 0.39g(1.92mmol)、 Glu-Val-NH₂ 0.50g(1.91mmol)と Et₃N 0.2ml(1.36mmol)を THF に溶解させ、diethyl cyanophosphonate 0.2ml(1.32mmol)を加え 1 日撹拌した。溶媒をある程度減圧下留去後、残渣を 10%NaOH 水溶液、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄を行い、淡黄色固体を得た。

収量 : 0.71g(0.87mmol) 収率 : 90.6% m.p. 226-231°C

¹H-NMR(CDCl₃) : δ=0.86(6H, t, *J* 6.8-CH₃), 1.03(6H, d, *J*

6.8, CH₃), 1.26(28H, m, CH₂), 1.52(4H, m, CH₂)

2.04(2H, m, CH₂), 2.27(2H, t, *J* 6.5, COCH₂), 2.68(1H, m, CH)

3.25(4H, m, CH₂NH), 4.10(1H, d, *J* 6.6, CH), 4.29(1H, m, CH), 5.65(2H, s, CH₂)

6.92(1H, d, *J* 6.8, NH), 7.74(1H, m, NH), 7.95(1H, m, NH), 8.15(2H, d, *J* 7.8, -ArH)

8.19(1H, d, *J* 6.8, NH), 8.45(2H, d, *J* 8.4, -ArH), 8.61(1H, s, -ArH), 8.67(1H, s, CH)

MS(EI) m/z=810

・ゲル化実験

Glu-Val-triazole-Anthracene のゲル化実験の結果を以下に示す。

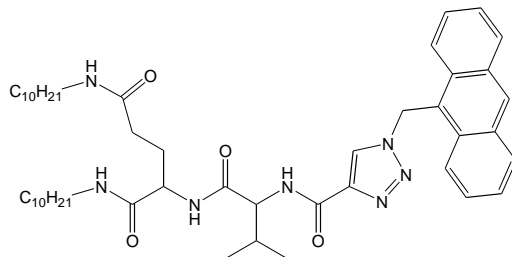


Table 3 Gelation test of Glu-Val-triazole derivative

Chloroform	S
Ethanol	P
Benzene	G(0.36wt%)
DMSO	S
Cyclohexane	I
Toluene	G(0.35wt%)
Hexane	I
DMF	S
THF	S
Acetonitrile	I
Dichloromethane	S
Methanol	P

S=Solution I=Insoluble G=Gel PG=Partial Gel P=Precipitate



Fig.7 Optical image (0.4wt% in Toluene) and SEM image of the gel of Glu-Val-triazole-Anthracene derivative.

・金属イオン添加実験

Glu-Val-triazole-Anthracene のトルエンゲル(1wt%)に対し 3 当量の種々の金属イオン添加実験を行った。

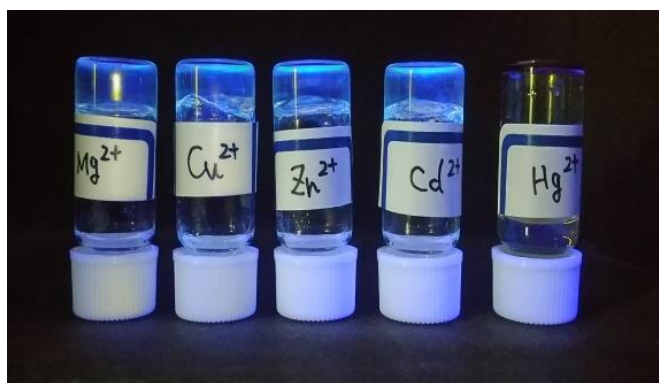
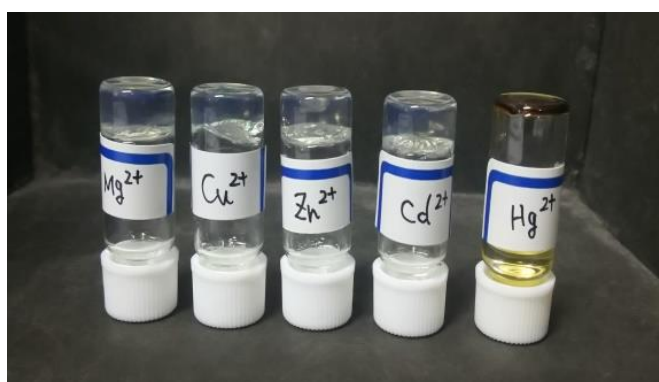
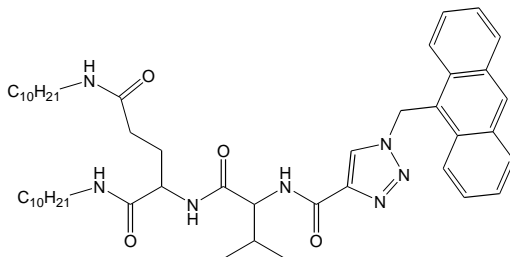


Fig.8 The hot solutions of Glu-Val-triazole-Anthracene derivative in toluene (1wt%) upon addition of 3eq. cations as perchlorate salts after cooling to room temperature.

種々の金属イオン添加実験の結果より Hg^{2+} イオン添加時のみゲルの崩壊が確認された。また、ゲルの崩壊とともに黒色沈殿の生成も確認できた。金属イオン添加後のゲルまたはゾルに UV ランプ(365nm)を照射すると、 Hg^{2+} イオン添加時のゾルはほとんど蛍光を示さなかった。

• UV-vis スペクトル測定

(1) Glu-Val-triazole-Anthracene の UV-vis スペクトル

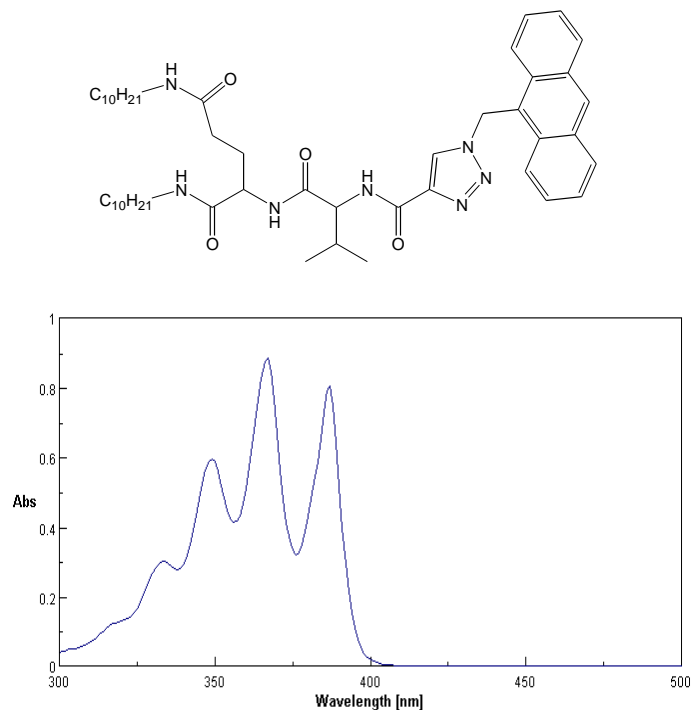


Fig.9 UV-vis spectrum of Glu-Val-triazole derivative.(10^{-4} M in toluene)

(2) 種々の金属イオン添加時の UV-vis スペクトル

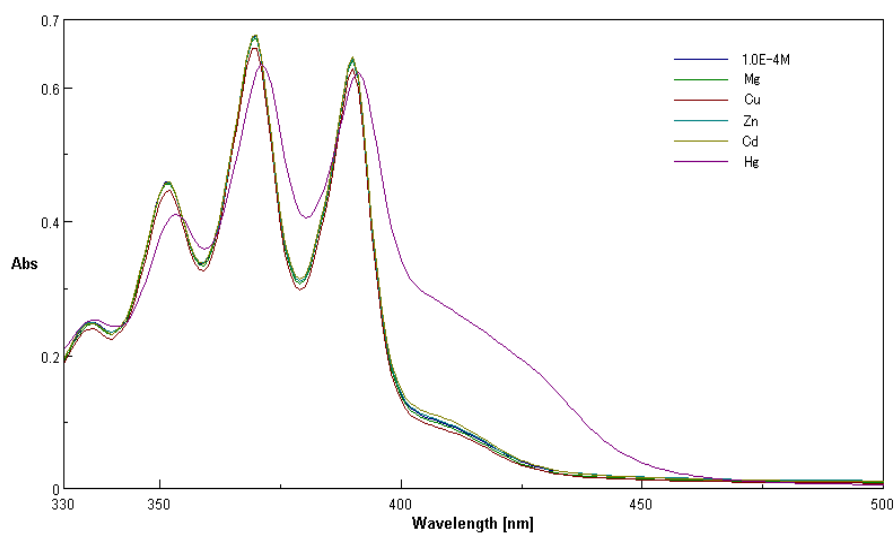


Fig.10 UV-vis spectra of Glu-Val-triazole derivative in addition of 3eq. cations as perchlorate salts (10^{-4} M in toluene)

(3) Hg^{2+} イオン添加量変化時の UV-vis スペクトル

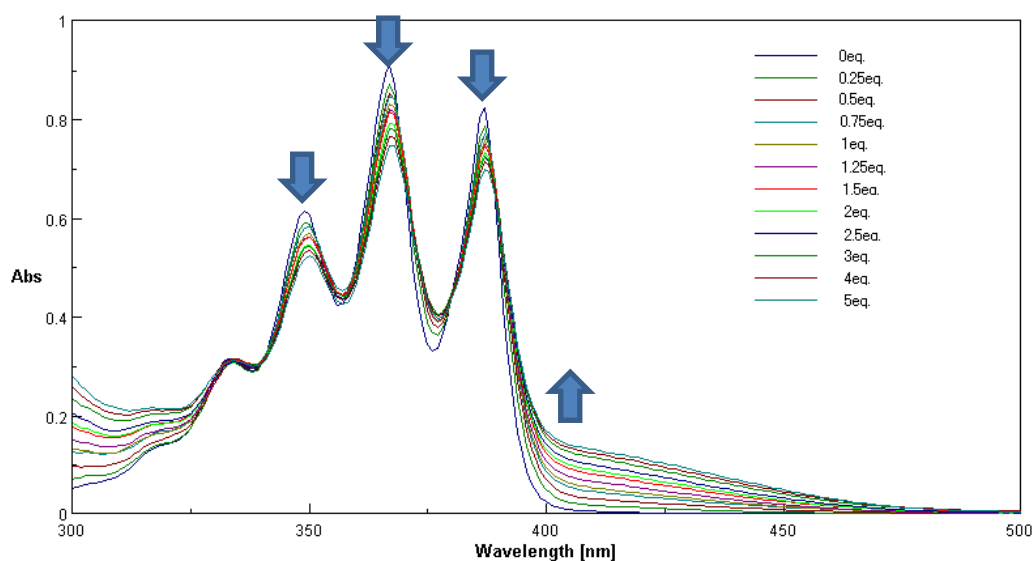


Fig.11 UV-vis spectra of Glu-Val-triazole derivative in addition of 0~5eq. of Hg^{2+} (10^{-4}M in toluene)

アントラセン部位を有する Glu-Val-triazole 誘導体の UV-vis スペクトル測定の結果を示した。Fig.9 より 10^{-4}M トルエン中における最大吸収波長は 367nm であり、アントラセン部位による吸収が確認できる。Fig.10 に 3eq.の種々の金属イオン添加時の UV-vis スペクトル測定結果を示した。 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} の各イオンを添加した際には添加前のスペクトルと差異がほとんど見られなかったが、 Hg^{2+} イオン添加時は 400nm 付近での吸光度の増大が観測された。また、Fig.11 に Hg^{2+} イオンの添加量を 0~5eq.まで変化させたスペクトルを示した。 Hg^{2+} イオンの添加量を増やしていくにつれてアントラセン部位に由来する吸収の吸光度の低下と、400nm 付近での吸光度の増大が観測された。

・ 蛍光スペクトル測定

(1) Glu-Val-triazole-Anthracene の UV-vis スペクトル

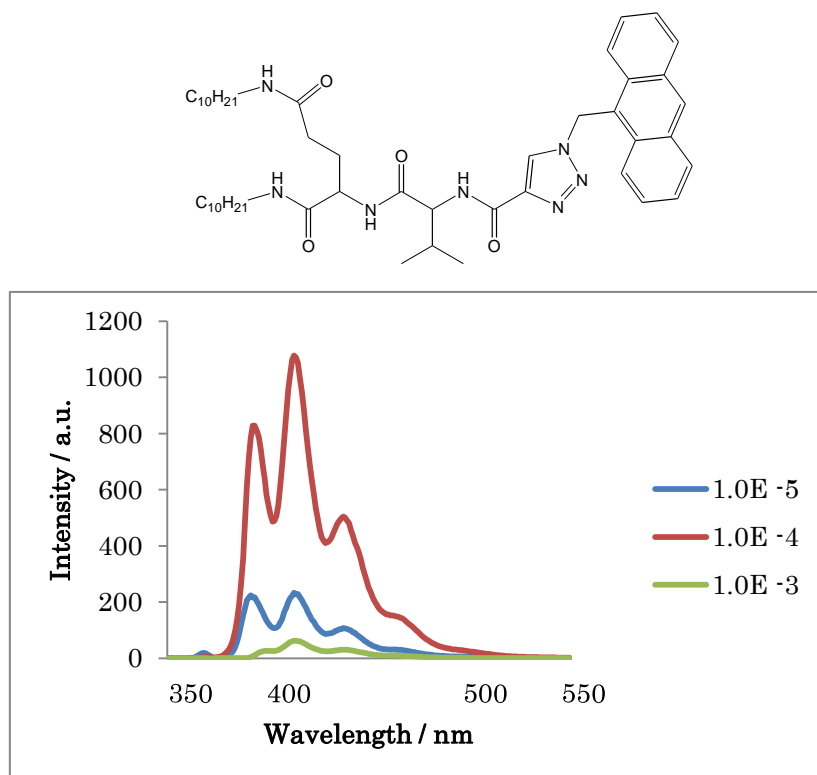


Fig.10 FL spectra of Glu-Val-triazole-Anthracene (in toluene)

(2) 種々の金属イオン添加時の UV-vis スペクトル

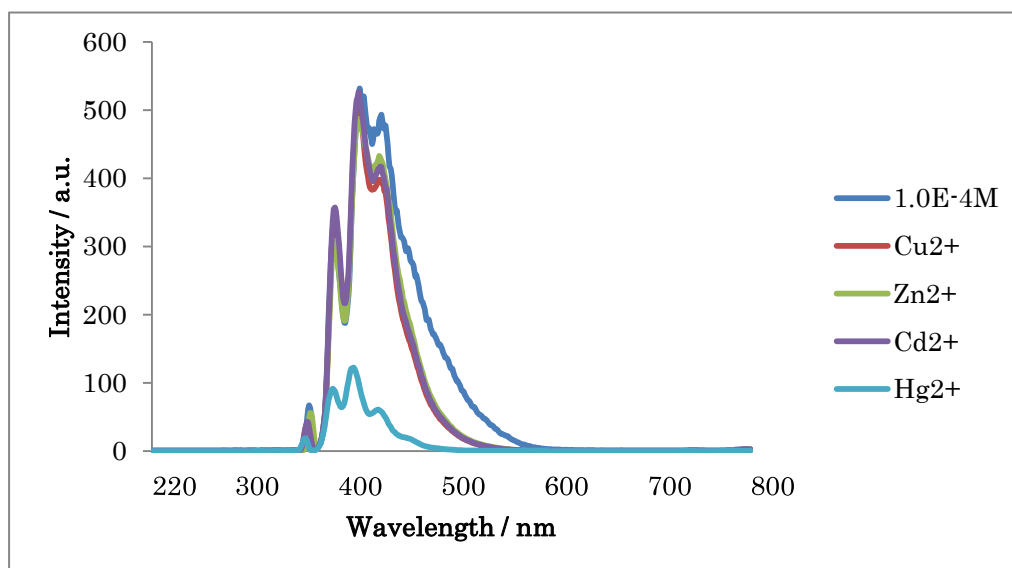


Fig.12 FL spectra of Glu-Val-triazole derivative in addition of 3eq. cations as perchlorate salts (10^{-4} M in toluene)

(3) Hg^{2+} イオン添加量変化時の UV-vis スペクトル

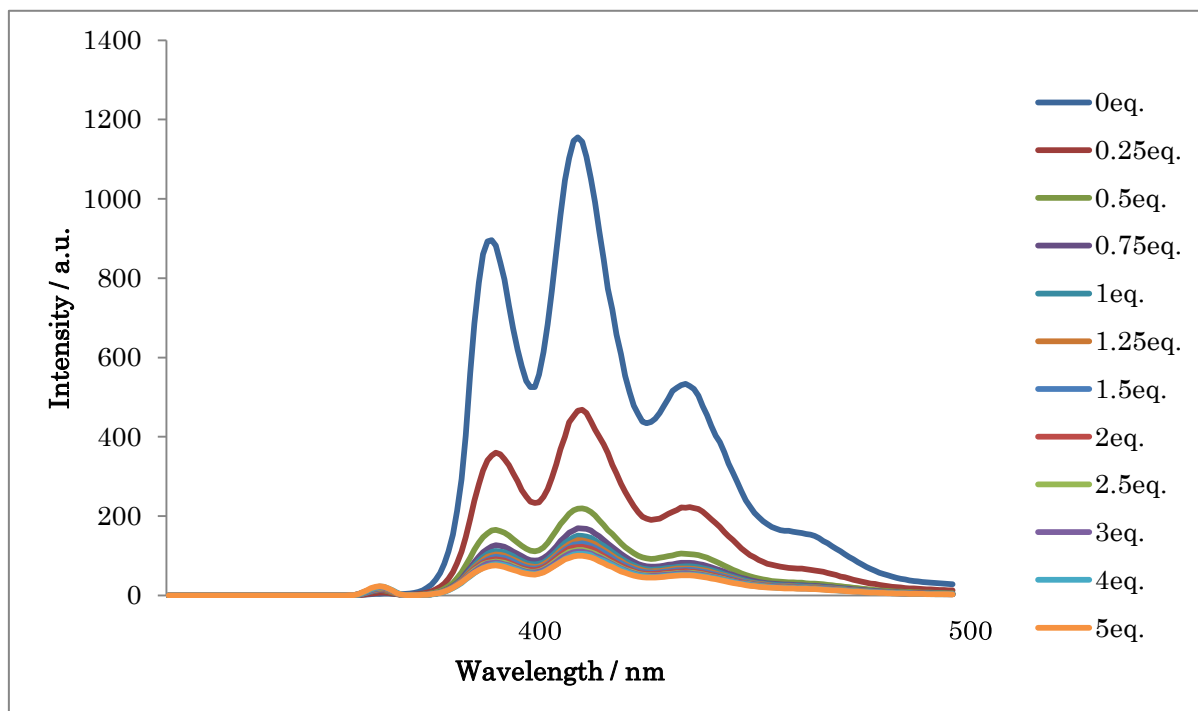


Fig.13 FL spectra of Glu-Val-triazole derivative in addition of 0~5eq. of Hg^{2+} (10^{-4}M in toluene)

アントラセン部位を有する Glu-Val-triazole 誘導体の蛍光スペクトル測定の結果を示した。Fig.12 より $10^{-5}\sim 10^{-3}\text{M}$ トルエン中における最大蛍光波長は 414nm であり、アントラセン部位による発光が確認できる。またこの化合物は 10^{-3}M で蛍光強度が低下しているので濃度消光することが確認された。Fig.13 に 3eq.の種々の金属イオン添加時の蛍光スペクトル測定結果を示した。 Mg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} の各イオンを添加した際には添加前のスペクトルと差異がほとんど見られなかったが、 Hg^{2+} イオン添加時は蛍光強度の大幅な低下が観測された。また、Fig.14 に Hg^{2+} イオンの添加量を 0~5eq.まで変化させたスペクトルを示した。 Hg^{2+} イオンの添加量を増やしていくにつれて蛍光強度の減少が観測された。

• Job plot による錯形成比の検討 ¹¹⁾

下記化合物の Hg^{2+} イオン添加時の UV-vis スペクトル測定結果(Fig.11)より、吸収波長 367nm における吸光度について Job plot を作成した。

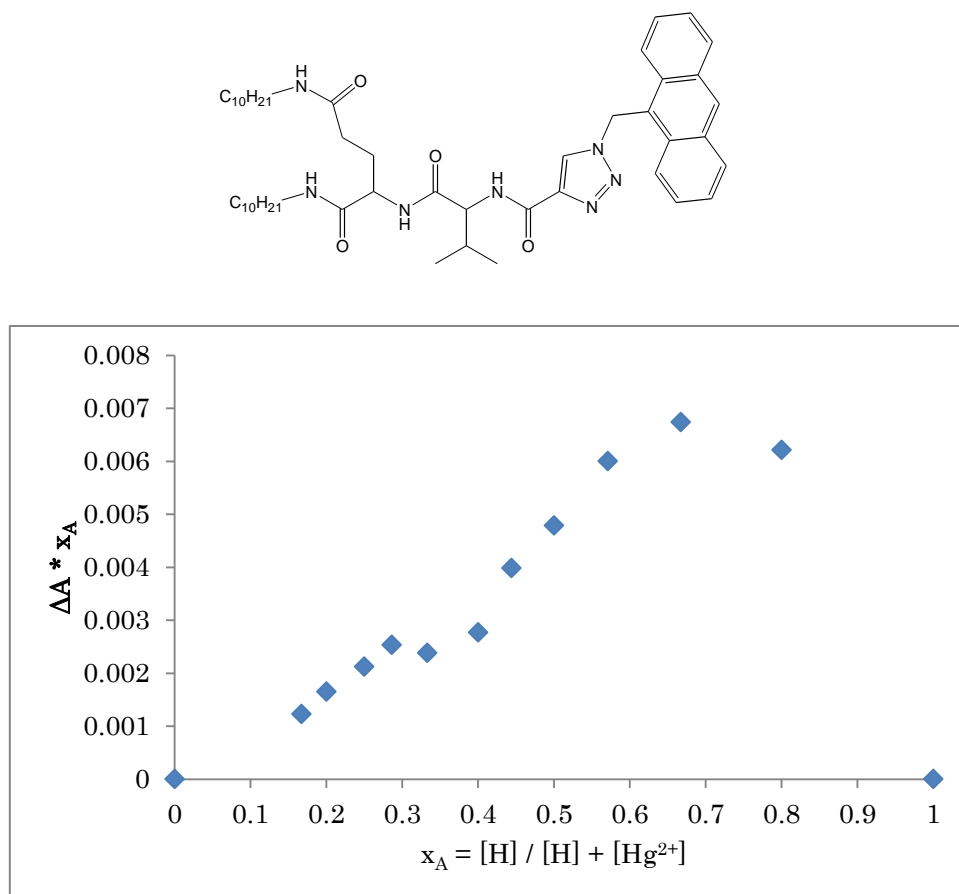


Fig.14 Job's plot showing 2:1 complexation formation for Glu-Val-triazole derivative and Hg^{2+}

Job plot の結果より、Glu-Val-triazole 誘導体と Hg^{2+} イオンのモル分率 x_A に対し、 $\Delta A x_A$ の値をプロットすると $x_A=0.66$ の時 $\Delta A x_A$ の最大値を得た。このことから、Glu-Val-triazole 誘導体と Hg^{2+} イオンは 2:1 で錯形成していることが示唆される。

• Benesi–Hildebrand plot による結合定数の計算

下記化合物の結合定数の算出のため、蛍光波長 417nm について Benesi–Hildebrand plot を作成した。

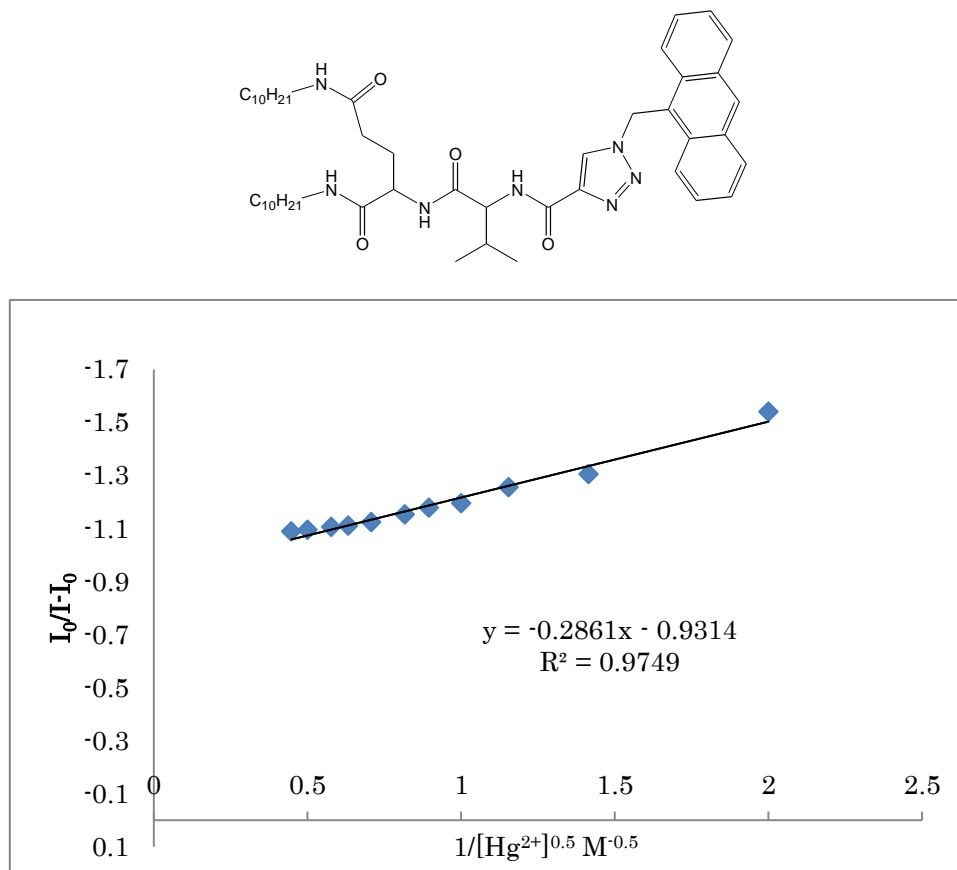


Fig.15 Benesi–Hildebrand plot based on the complex for Glu-Val-tryptophan derivative and Hg^{2+}

$I_0 / (I-I_0)$ vs $[Hg^{2+}]^{-0.5}$ のプロットに線形近似を適用すると $R^2=0.975$ の相関関係があることが確認できた。この系では、 $2A + Hg^{2+} \rightleftharpoons (A_2Hg)^{2+}$ の反応であるため、以下の Benesi–Hildebrand 式から会合定数 Ka を求めると $Ka=1.06 \times 10^5 M^{-1}$ であることがわかった。

Benesi–Hildebrand equation¹²⁾

$$\frac{I_0}{(I - I_0)} = \frac{1}{Ka \cdot \varepsilon \cdot [Hg^{2+}]^{0.5}} + \frac{1}{\varepsilon}$$

5-4 結論

本章ではグルタミン酸部位にトリアゾール骨格を導入した金属イオンの検出を目的としたゲル化剤の合成と特性評価について述べた。まず、Glu-triazole 誘導体の合成を行いゲル化能の評価を行ったところ、この化合物はゲル化を示さなかった。Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体の場合と同様に、グルタミン酸アミドの NH 部位とトリアゾール部位での分子内水素結合に起因していると考えられる。そこで、valine 部位を導入した Glu-Val-triazole 誘導体の合成を行った。この化合物は期待通りベンゼン、トルエンで良好なゲル化能を示した。この化合物のトルエンゲルに種々の金属イオンを添加したところ、 Hg^{2+} イオン添加時のみゲルの崩壊が確認できた。この結果をもとに金属イオンの検出を蛍光分析でも行うことができるように、アントラセン部位を導入した Glu-Val-triazole 誘導体の合成を試みた。この化合物もベンゼン、トルエンで良好なゲル化能を示すことがわかった。アントラセン部位を導入した Glu-Val-triazole 誘導体のトルエンゲルに対し種々の金属イオンを添加したところ、 Hg^{2+} イオン添加時のみゲルの崩壊および蛍光強度の低下が確認できた。さらに、 Hg^{2+} イオン添加量を変化させた UV-vis スペクトル測定および蛍光スペクトル測定結果から、 Hg^{2+} イオンと Glu-Val-triazole 誘導体の錯形成比を Job plot によって求めると Hg^{2+} イオンに対し Glu-Val-triazole 誘導体が 1:2 で錯形成していることが確認できた。また、Benesi-Hildebrand plot より結合定数を算出すると、 $K_a=1.06 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ であることがわかった。

参考文献

- 1) a) Roman Manetsch, Antoni Krasiński, Zoran Radić, Jessica Raushel, Palmer Taylor, K. Barry Sharpless, and Hartmuth C. Kolb *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126* (40), 12809–12818
b) Yang Y, Rasmussen BA, Shlaes DM., *Pharmacol Ther.*, **1999**, *83* 141–151.
c) Longley, Nicky; Muzoora, Conrad; Taseera, Kabanda; Mwesigye, James; Rwebembera, Joselyne; Chakera, Ali; Wall, Emma; Andia, Irene; Jaffar, Shabbar; Harrison, Thomas S., *Clinical Infectious Diseases*, **2008** *47* (12): 1556–1561
- 2) H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004 – 2021
- 3) a) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science*. **2013**, *340* (6131), 457–460
b) J.E.Hein, J.C.Tripp, L.B.Krasnova, K.B.Sharpless, V.V.Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018 – 8021
c) V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708
d) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057.
- 4) Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357
- 5) a) Dian Liu, Yijun Zheng, Werner Steffen, Manfred Wagner, Hans-Jurgen Butt and Taichi Ikeda *Macromol. Chem. Phys.*, **2013**, *214*, 56–61
b) Namba M., Osawa A., Ishizaka S., Kitamura N., Tanino K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 11466–11469
- 6) a) Hao-Chih Hung, Chi-Wen Cheng, I-Ting Ho, Wen-Sheng Chung, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 302–305
b) Sun Young Park, Jung Hee Yoon, Chang Seop Hong, Rachid Souane, Jong Seung Kim, Susan E. Matthews, Jacques Vicens, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8212–8218
c) C. Arivazhagan, Rosmita Borthakur, and Sundargopal Ghos, *Organometallics*, **2015**, *34*, 1147–1155
d) X. L. Ji, and H. Y. Xu, *Materials Research Innovations*, **2014**, *18*, S4–37–40

- 7) K.Kuroiwa, T.Shibata, A.Takada, N.Nemoto, N.Kimizuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2016
- 8) K.Kuroiwa, T.Shibata, S.Sasaki, M.Ohba, A.Takahara, T.Kunitake, N.Kimizuka, *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem*, **2006**, *44*, 5192
- 9) S.Kume, K.Kuroiwa, N.Kimizuka, *Chem. Commun.*, **2006**, 2442
- 10) Jun Hu, Meng Zhang, Li B. Yu, Yong Ju, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4342–4345
- 11) Job, Paul, *Annali di Chimica Applicata.*, **1928**, *9*, 113–203
- 12) a) Benesi H.A., Hildebrand J.H., *J.Am.Chem.Soc.*, **1949**, *71*, 2703-2707
b) Cristina Tablet, Iulia Matei and Mihaela Hillebrand, “Stoichiometry and Research - The Importance of Quantity in Biomedicine Chapter 3”, *InTechOpen*, (2012)

第 6 章 総括

本研究は多様な機能を有する新規ゲル化剤の合成に関する研究として、低分子有機ゲル化剤に様々な機能を付与した化合物の合成とその機能評価についてまとめたものである。

第 1 章では本研究の目的ならびにこれまでに報告されているゲルに関する研究背景、ゲル形成のメカニズム、ゲル化剤の分子設計について述べた。

第 2 章では赤色発光型ユーロピウム錯体を基盤としたゲル化剤の合成について述べた。ここでは、アミド基やウレア基、グルタミン酸アミド部位を有する β -ジケトン型配位子を用いたユーロピウム錯体の合成とゲル化能の評価を行った。アミド基を有する錯体では、クロロホルム–ヘキサン混合溶媒においてのみゲル化が確認できた。ウレア基を有する錯体では、クロロホルム、ベンゼン、トルエンなどの溶媒でアミド基を有する錯体と比較してより低濃度でゲル化することが確認できた。しかし、これらは錯化の前駆体である β -ジケトン体ではゲル化は確認できなかった。この結果から、錯化により β -ジケトン体 4 分子の集合がゲル化に寄与しているのではないかと考えられる。さらに、グルタミン酸アミド部位を有するユーロピウム錯体でもベンゼン、トルエンでのゲル化が確認できた。この化合物は興味深いことに、錯化の前駆体である β -ジケトン体でもゲル化を確認できた。今回用いたグルタミン酸アミドはすべて L 体のものを用いたため、化合物の分子集積に非常に有利に作用しているためであると考えられる。この結果をもとに次章以降ではグルタミン酸アミドを用いた種々の機能性ゲル化剤の合成について述べた。

第 3 章では、外部刺激応答型ゲル化剤の合成について、グルタミン酸アミド部位にフェロセンを導入した酸化還元型ゲル化剤(**Glu-Fc**)の合成を試みた。しかし、合成した **Glu-Fc** はゲル化を示さなかった。これはフェロセン部位が非常にかさ高い置換基であるため、ゲル化剤分子間の分子集合を阻害したためであると考えられる。そこでグルタミン酸アミド部位とフェロセンの間に新たに **valine** 部位を導入した化合物(**Glu-Val-Fc**)の合成を行った。これらは、**Glu-Fc** とは異なり、非常に良好なゲル化能を示した。酸化還元応答の評価を行うため、調製したゲルに酸化剤として NaClO を添加するとゲルが崩壊し、この状態に還元剤として **Glutathione** を添加するとゲルの再形成が確認できた。このメカニズムを考察するため、酸化剤および還元剤添加時の溶液の UV-vis スペクトル測定を行った。この結果からフェロセンの Fe^{2+} と Fe^{3+} 間の酸化還元が起きていることがわかり、酸化時のフェロセン部位による静電的反発がゲル形成に不利に作用していることが示唆された。さらに CV 測定の結果からもフェロセンに由

来する 1 電子酸化還元も確認できた。

第 4 章では、グルタミン酸骨格を基盤としたクマリン部位を有するゲル化剤の合成について述べた。置換位置の異なるクマリンカルボン酸誘導体の合成を行い、Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体と、Glu-coumarin-4-acetamide 誘導体のゲル化能の検討を行った。Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体はいずれの誘導体もゲルを形成しなかった。この原因はグルタミン酸のアミド部位とクマリンの環状エステルのカルボニル部位で分子内水素結合を形成しているためであり、IR スペクトル測定によってもこのことが確認された。一方、Glu-coumarin-4-acetamide 誘導体は分子内で水素結合を形成しないためいくつかの溶媒でゲルの形成が確認できた。さらにゲルを形成しなかった Glu-coumarin-3-carboxamide 誘導体に valine 部位を導入した Glu-Val-coumarin-3-carboxamide 誘導体の合成を行い、ゲル化能の評価を行ったところ、ベンゼン、トルエン、THF などの溶媒で良好なゲル化能を示した。valine 部位の導入により、グルタミン酸のアミド部位が非常に効果的にゲル形成に寄与していることが確認できた。

第 5 章では、グルタミン酸部位にトリアゾール骨格を導入した金属イオンの検出を目的としたゲル化剤の合成と特性評価について述べた。Glu-triazole 誘導体、Glu-Val-triazole 誘導体、アントラセン部位を導入した Glu-Val-triazole 誘導体の合成を行った。Glu-triazole 誘導体はゲル化を示さなかったが、前章と同様に valine 部位を導入した化合物はゲル化を確認できた。これらのゲルに対し種々の金属イオンを添加すると Hg^{2+} イオン添加時のみゲルの崩壊が確認できた。また、アントラセン部位を有する化合物は Hg^{2+} イオン添加時のみゲルの崩壊とともに蛍光強度の低下が観測された。アントラセン部位を有する Glu-triazole 誘導体に関して、 Hg^{2+} イオン添加量を変化させた UV-vis スペクトル測定および蛍光スペクトル測定結果から、 Hg^{2+} イオンと Glu-Val-triazole 誘導体の錯形成比を Job plot によって求めると Hg^{2+} イオンに対し Glu-Val-triazole 誘導体が 1:2 で錯形成していることが確認できた。この錯形成により分子間の水素結合や π - π 相互作用が阻害され、分子集合ができなくなったものと考えられる。

謝辞

本研究は、九州工業大学工学研究院 物質工学研究系 構造化学研究室 柘植 顕彦教授の指導の下に行われたものであり、終始変わらぬご指導賜りましたことを深く感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言を受け賜りました森口哲次助教に心より感謝いたします。

また、本論文を作成するにあたり副査を務めて頂きご助言を受け賜りました、大学院工学研究院 物質工学研究系 清水陽一教授、荒木孝司准教授、大学院工学研究院 基礎科学研究系出口博之教授に心より感謝いたします。

本研究に関して各種測定にご協力いただいた九州工業大学機器分析センターの技術職員の皆様に心より感謝いたします。